

タンパク質の複合体構造を推定するための 構造バイオインフォマティクス

代表機関：お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科

代表研究者：由良 敬

背景

- タンパク質複合体や多くのドメインからなるタンパク質は、実験で構造を解析するのが難しい
- 生命科学と情報科学を融合した「バイオインフォマティクス」により、コンピュータの中でタンパク質の立体構造を予測することが求められている

成果

- タンパク質の立体構造を高精度にモデリングする Web ツールを開発
- ドメイン間・タンパク質間の相互作用部位を予測する Web ツールも開発

生命現象は、いくつものタンパク質がネットワークを形成し、作用し合うことで引き起こされます。そのため、生命現象のしくみを分子レベルで理解するためには、タンパク質複合体の立体構造を知ることが重要です。しかし、結晶をつくるのが難しいなどの理由から、複合体の立体構造の解析は難航しがちです。また、真核生物では、いくつものドメインが組み合わさって1つの大きなタンパク質を形成している場合が多く、このようなタンパク質も全体の立体構造を決定できるのはまれです。

そこで私たちは、調べたいタンパク質の

立体構造を既知の構造から高い精度で予測する技術と、ドメインの構造からタンパク質の全体構造を、またタンパク質単体の構造から複合体の全体構造を予測するための技術を開発しました。

タンパク質の立体構造を予測するために、「ホモロジーモデリング」という手法があります。これは、すでに立体構造がわかっている相同タンパク質（進化上、類縁関係にあるタンパク質）をベースのかたちとし、そのタンパク質と調べたいタンパク質のアミノ酸配列を照らし合わせることで、立体構造を構築していく方法です。こ

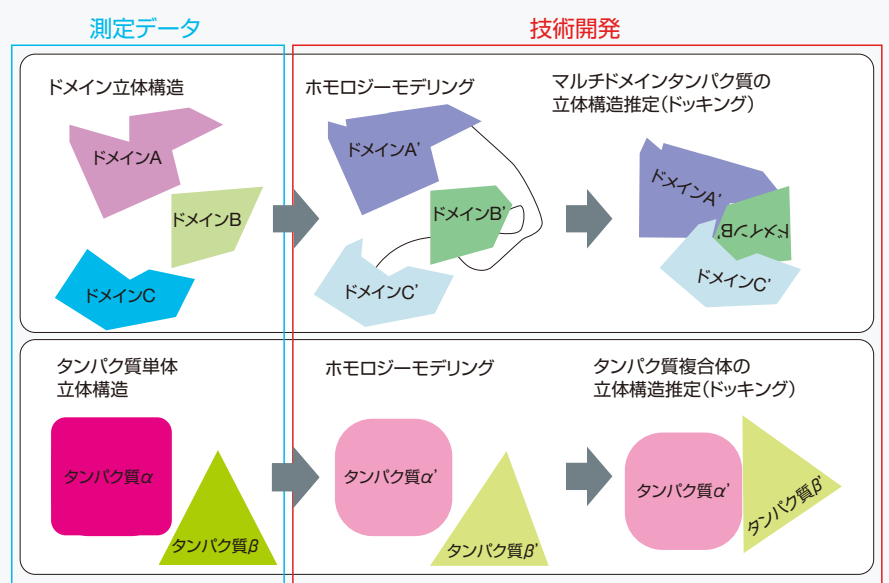
の方法では、アミノ酸配列が類似する部分を揃えて並べる技術（並べたものをアラインメントといいます）が重要になります。比較する配列の長さが一致しないときには隙間（ギャップ）を挿入して類似する部分の位置を合わせますが、このときギャップペナルティという減点を課して、配列の類似度を評価していきます。ギャップペナルティの決め方は難しいのですが、私たちは決め方をより理論的なものに改良し、高精度なアラインメントが得られるまったく新しいWebツールを構築しました。

また、ドメイン間の界面の相互作用部位にどんなアミノ酸残基が現れやすいかを解析し、特徴を見いだしました。この特徴を指標にして、複数のドメインからなるタンパク質のドメイン間相互作用部位を予測する方法を開発しました。

一方、タンパク質のアミノ酸配列において、進化の過程で保存されてきた部分を特定し、立体構造上に位置づけることで、タンパク質の機能部位を予測する「進化トレース法」という予測法があります。これを改良して、複合体を形成するタンパク質間の相互作用部位を自動的に予測できるWebツールを開発しました。

さらに、開発したこれらのツールを統合して、2つのアミノ酸配列から複合体構造を推定するための技術開発を行っています。また、各技術は独立のツールとしても利用できるようにテストを行っています。今後はこれらのツールをWeb上に公開し、広くタンパク質科学の発展に資するよう努めていきたいと思っております。

タンパク質およびドメイン複合体構造推定



複数のドメインからなるタンパク質およびタンパク質複合体の構造推定。ドメインやタンパク質単体の測定または予測データから全体の立体構造を予測する技術を開発した。
図版提供：由良 敬