

氏名	辰本将司	学籍番号	060013
----	------	------	--------

主テーマ指導教員	佐藤賢二	副テーマ指導教員	橋本敬	印
主指導教員	小長谷明彦	副指導教員	佐藤賢二	

<研究テーマ>

タンパク質高次構造の決定と予測に関する研究

<研究の目的と効果>

各種ゲノムプロジェクトの進展により、現在までに 60 数種におよぶ生物の完全ゲノム配列が報告されている。しかしながら、完全ゲノム配列の決定とそこに含まれる全遺伝子の同定は、ある生物を根底から理解するための糸口に過ぎない。ポストゲノム時代と言われる現代では、遺伝子同士の制御関係や、生体中で実際に機能を担っているタンパク質の相互作用ネットワークなどの、さらに進んだトピックに研究の焦点が移ってきている。しかしながら、遺伝子の半数は機能が未知であり、既知の遺伝子についてもその立体構造や、立体構造と機能の関係については、分かっていないものが多い。なぜなら、タンパク質の立体構造決定には、X 線結晶解析にしる、NMR にしる、人的・時間的なコストが非常にかかるため、配列情報に比べると報告されている数が少ないのである。以上のような背景のもと、本研究では、以下の側面からタンパク質の立体構造にアプローチする。

NMR による実験結果の自動処理

NMR は、10-20kDa 程度のタンパク質を対象とし、早期立体構造決定および相互作用などの機能解析に有効な手法として期待されている手法である。しかし、現状では実験から構造決定までの間に自動化されていない部分が多く、アノテーションの決定やポテンシャル解析に多くの専門家の人手が必要である。そこで、本研究では構造解析の自動化の一つとして主鎖の連鎖帰属解析を支援するシステムを開発する。このシステムでは、計算機による帰属と人手による帰属を同じ画面上で同時に操作できるようにすることで、これまでの自動化プログラムより早期に連鎖帰属を確定することができることを目指す。世界的な構造ゲノム解析プロジェクトが数千個におよぶタンパク質の立体構造決定を目指している現在、本システムによる省力化と立体構造決定が行われれば、タンパク質の構造と機能に関する研究がさらに加速することが期待される。

タンパク質の二次構造予測

実験的に立体構造を決定する一方で盛んに研究されているのが、配列からの立体構造予測である。これに関しては既知の立体構造データに対する整合性を計算するタイプの手法（スレッディングなど）と、原子間に働く力を計算して立体構造のシミュレーションを行うタイプの手法（分子動力学法など）があるが、各アミノ酸の三次元座標を決定するという意味では、どちらの手法も未だ十分な精度に達していない。本研究では、タンパク質の立体構造データベースである PDB を用いて、立体構造予測の 1 つ手前の段階である二次構造予測（配列の各領域がヘリックス、ストランド、コイルの 3 つの二次構造のどれを取るかを当てる問題）を行う。二次構造予測については各種の研究が行われているが、本研究では PDB に登録されているタンパク質の配列と二次構造情報を最大限利用して予測を行い、従来手法を越える精度で二次構造予測を行うことを目指す。さらに、二次構造予測に貢献する部分配列と精度を下げる部分配列を同定し、特徴抽出および機能やモチーフとの相関関係を調べることにより、ある配列が特定の二次構造になりやすいかどうか、その二次構造を取る必然性があるかどうか（すなわち、機能と深い関係があるかどうか）に関する知見を得ることを目指す。このような知見は、単にタンパク質の立体構造予測を加速する以外にも、構造と機能の相関という伝統的な未解決問題について新しい視点を与えることが期待される。