

# 進化情報と立体構造情報を利用した タンパク質機能部位予測

根本 航

分子機能計算チーム

産総研特別研究員

タンパク質の「機能」の定義は、研究者や研究対象によって異なります。例えば、リン酸化、リガンド結合能など、個々のタンパク質分子自身が担う機能を指す場合もあれば、光合成、記憶、発生などの複数の分子がその集合体として担う機能を指す場合もあります<sup>1)</sup>。

タンパク質分子は固有の立体構造を形成し、その結果「機能」を発揮します。近年、タンパク質分子中で特定の立体構造が欠如している領域が注目されていますが、他の分子と結合するなど、機能を発揮するには特定の立体構造を形成するため、上記は常に当てはまると言って良いでしょう。従って、立体構造情報はタンパク質の機能解析に有用です。さてここで、一例として、機能に重要なアミノ酸を同定することを考えてみます。大まかにはタンパク質分子を構成するアミノ酸は、図1のように分類されます。現在、最も成果をあげている戦略の一つは、進化的に保存度が高く、分子表面に露出したアミノ酸を同定するというものですが、立体構造情報が得られない場合はうまくいきません。なぜなら、タンパク質分子は、しばしば立体構造をあまり変化させずに機能部位の位置を変化させるため、立体構造形成に寄与するアミノ酸は、機能部位を構成するアミノ酸よりも進化的に保存される傾向が強くなりがちで、配列情報から保存度の高いアミノ酸を探索した場合、その殆どが立体構造形成に寄与する立体構造中に埋もれたアミノ酸になってしまうからです。しかし、立体構造情報を利用できれば、タンパク質分子表面に露出し、かつ高保存度のアミノ酸を検出する戦略が可能になります。ただし、立体構造が明らかになったからと言って、機能の全てが明らかになると考えられがちですが、様々な生物学実験との組み合わせによって、機能が理解されていくのが通例です。さらに重要な問題は、立体構造が明らかにされても、機能未知と見なされているタンパク質が多く存在することです。

これまで私は、進化情報と立体構造情報を用いてタンパク質の機能発揮に深く関与する部位を予測する

手法を開発してきました。昨年、Gタンパク質共役型受容体がオリゴマー化する際のインターフェイス領域予測手法の提供を始めました。さらに、適用範囲をタンパク質全般とした手法も公開予定です。この手法の特徴は、立体構造情報が一つ与えられると、そのタンパク質と機能部位を共有する配列空間を自動的に予測し、機能部位予測に最適なマルチプルアラインメントを自動生成し、予測を行うことができる点です。

冒頭に記したように、タンパク質の機能は様々な側面から記述できます。分子内のどこが重要な部位であるかという情報は、機能解析の最初の段階に過ぎません。その部位がいかなることに寄与しているのか、タンパク質分子自身が細胞内のどこで働いているのかなど、考慮すべき情報は他にも沢山あります。では、何をどこまで明らかにすればタンパク質の機能を理解したことになるのでしょうか Protein Feature Ontology<sup>2)</sup>という試みは一つの方向性を示しているように思います。今後は、このことを意識しつつ、立体構造が解かれても依然として機能未知とされるタンパク質の機能予測にも力を入れていく予定です。



## References

- 1) Todd AE, Orengo CA, Thornton JM, Curr. Opin. Chem. Biol. 3: 548 (1999)
- 2) Cote RG, Jones P, Apweiler R, Hermjakob H. BMC Bioinformatics. 7: 97 (2006)

アミノ酸の役割 / アミノ酸の役割	露出/埋没	保存度
機能部位構成	露出	中-高
立体構造形成	埋没	高
その他	露出	低

機能発揮に重要なアミノ酸を保存度のみで同定することは困難