

バイオインフォマティクスによる糖転移酵素 タンパク質遺伝子の発見

〔分野内融合〕

●生命情報科学研究センター ●分子細胞工学研究部門*

代表者 生命情報科学研究センター 秋山 泰

概要

糖修飾によって多様なタンパク質の機能を支配する糖転移酵素をバイオインフォマティクスの技術を用いて、ヒトゲノムから網羅的に発見するプロジェクトが立ち上がりました。14年度は、この酵素に特化して遺伝子発見するために、遺伝子構造、膜貫通領域、立体構造等の特徴を考慮して新しい予測法を開発しました。これらを用い15年度には網羅的遺伝子発見と、機能解析実験が本格化します。

目的

2001年、生命情報科学研究センターでは、創薬ターゲット(GPCR)をヒトゲノムから網羅的に発見していました。その年の暮れ、京都国際会議場でメンバーの諏訪牧子が成果を発表し終え、一安心していた所、糖鎖工学研究センターから「糖転移酵素の網羅的発見にも応用できないか」との御相談を受けたのです。他のきっかけもあり、翌年より融合化研究が始まりました。

糖転移酵素は、タンパク質を糖鎖で修飾し多様な機能を支配します。ヒトでは200~300種とされるこの酵素を網羅的に発見、機能解析、保有することが今後のバイオテクノロジーとして重要な糖鎖工学技術の鍵となります。この目的のため本研究では、バイオインフォマティクスを駆使した遺伝子同定システムと、網羅的な機能解析実験系をリンクし、我が国における糖鎖研究プロジェクトの加速に貢献することを目指しました。

主な成果

糖転移酵素は、ゴルジ装置膜上に存在し、第一エクソン上のN末端側に1本膜貫通ヘリックスを持ち、C末端側に特有の立体構造が見られます(図)。遺伝子同定システムには、これらの性質を考慮し、以下の3点を考慮し、組み込む必要があります。

●第一エクソンを落とさない遺伝子予測

一般に第一エクソンを予測するのが困難とさ

れますが、大規模並列計算機を活用し、全ての開始コドン(ATG)から始めて遺伝子候補を提示する方法を検討しました。

●膜貫通ヘリックス領域の特徴による絞込み

膜貫通領域で、疎水性が最も高い位置を基準とした位置特異的アミノ酸残基分布を用い、ゴルジ装置膜上の糖転移酵素と他のタンパク質とで、精度の良い判別が可能になりました。(位置特異的分布の作成法と計算方式に関して特許申請済)

●C末端の立体構造予測による絞込み

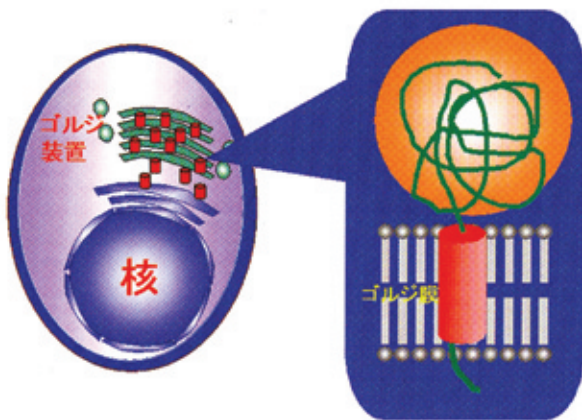
今まで開発してきた立体構造認識法(世界的な立体構造予測コンテスト(CASP5)で好成績)を糖転移酵素特有の構造認識用に改良しました。

●実験による機能解析

新規遺伝子の機能予測に備えて実験系の立ち上げを行い、研究打ち合せを通じて、遺伝子予測法に関する議論を行いました。

今後の計画

今後はこれらを適用してヒトゲノム配列から網羅的に糖転移酵素遺伝子を発見する段階に入ります。そして発見した新規遺伝子に関しては、網羅的に発現確認、機能解析が本格化します。本研究は、ポストゲノム時代、日本が世界をリードする数少ない分野である糖鎖工学技術を加速化するという意味で、各方面に多大なインパクトを与えるものと期待します。



糖転移酵素の模式図