

平成 10 年 2 月 20 日

機能材料工学専攻	学籍番号	913709
申請者氏名	加藤 博 明	

指導教官氏名	阿 部 英 次
	青 木 克 之
	高 橋 由 雅

論 文 要 旨 (博 士)

論文題目	タンパク質三次元構造特徴の自動認識に関する研究
------	-------------------------

タンパク質の三次元構造とその機能との間には密接な関係があることはよく知られている事実である。特にモチーフと呼ばれるタンパク質構造中に特定の配置で存在する局所構造特徴は、遺伝子配列の中でもよく保存されている部分であると考えられる。従って、タンパク質のモチーフ構造探索、あるいは広い意味での三次元共通構造特徴の探索はタンパク質の構造-機能解析だけでなく、遺伝情報解析においても極めて重要な問題の一つである。本研究では、タンパク質の高次構造特徴解析のための基礎となる三次元モチーフ検索のためのアルゴリズムの開発と、これに基づく三次元共通構造特徴の自動認識の問題について検討を行なった。

本研究では、まずグラフ論的なクリーク探索アプローチを基礎とした三次元部分構造検索アルゴリズムの開発、並びに対応するコンピュータ・プログラム SS3D の実装を行ない、有機化合物データベースを用いた検索試行実験を通じてその妥当性を確認した。次に、分子構造の縮約表現をもとに、本手法のタンパク質三次元モチーフ構造検索への応用を試みた。ここでは、タンパク質の各構成アミノ酸残基をそれぞれ一つの仮想原子とみなし、対応するアルファ炭素(C α)原子の座標を用いて近似することにより構造表現の簡略化を図った。そして、配列的に連続したペプチドセグメント(例えば、EF-hand モチーフ)、あるいは非連続のアミノ酸残基の集合(例えば、Zinc-finger モチーフの二つのシステイン残基と二つのヒスチジン残基)などを例にした三次元モチーフ検索実験を試み、これらモチーフを持つことが知られているタンパク質並びにその対応モチーフ部位をそれぞれ正しく検索できることを確認した。また、二次構造セグメントを要素とする、より高次の縮約表現についても検討を行なった。ここでは、タンパク質の各二次構造セグメントはそのセグメント上の N-, C-両末端に位置する二つの点(始点/終点)によって表現される。この高次縮約表現の導入により、本法が TIM-barrel モチーフなどに代表される、より複雑な超二次構造モチーフの検索に対しても有効であることを明らかにした。さらに、これらの成果を踏まえ、あらかじめ質問構造を設定しない、複数タンパク質間の三次元共通構造特徴(モチーフ候補部位)の自動認識のためのアプローチを提案するとともに、典型的な Rossmann-fold モチーフを持つ三つのタンパク質(LADH, LDH, GAPDH)を例とした探索実験を試み、対応する六つの平行ストランド部位をそれぞれ正しく同定できることを実証した。以上、これら一連の成果は、新規モチーフの探索を含め、データベースを活用したタンパク質の三次元構造特徴の系統的な解析を行なう上で極めて有効なツールを提供するものと考えられる。