

若手研究者インターナショナル・トレーニング・プログラム(ITP)

バイオインフォマティクスとシステムズバイオロジーの国際連携教育研究プログラム 応募書類

Name: 鎌田 真由美
Title: タンパク質間相互作用に関する研究
Institute: 京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター
Partner institute of your choice : Macromolecular Modeling Group, Free University of Berlin
Duration of your choice: 平成 24 年 4 月 7 日～平成 24 年 7 月 2 日
Plan : <u>背景</u> 私はタンパク質立体構造と機能との関係を主な研究対象としており、現在の主なテーマは計算機を用いた統計的手法による立体構造の時系列解析とタンパク質間相互作用予測である。 生命活動において必要不可欠であるタンパク質の機能は、単体のタンパク質によるものだけでなく、シグナル伝達や化学反応触媒のように他分子と相互作用することによって初めて実現するものが数多くある。故にタンパク質間相互作用を知ることは機能発現メカニズムの解明において必須である。そして機能への理解は生命現象の解明に資するものであり薬剤設計などの製薬戦略においても重要な鍵となる。生化学的実験による相互作用解明のアプローチとしては、X 線結晶解析や NMR(Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy)等によりタンパク質複合体の具体的な立体構造を示すものがある。しかし、これら実験手法によるアプローチは多くの困難性を含んでおり、膨大な時間・コストが必要となる。その難しさは、データベースへの登録数を比較することでも明らかであり、タンパク質立体構造のデータベース PDB への立体構造の登録数約 7 万 5 千に対し、代表的なアミノ酸配列のデータベースである Swiss-Prot に登録されているアミノ酸配列は約 53 万である（共に平成 24 年 3 月現在）。そこで、バイオインフォマティクスの分野では、これまでに蓄積されている構造やアミノ酸配列等の既知情報を用いてタンパク質間相互作用の予測を行う。得られる予測は、実験手法に対する複雑さや時間コストの軽減、さらに必要に応じた原子レベルの詳細な解析への貢献を可能とする。タンパク質間相互作用は、相互作用するタンパク質のアミノ酸残基間での作用であり、残基間の関係を知ることによって作用部位の特定、総じてタンパク質間の相互作用予測に用いることが出来る。このことから、私は現在までに配列情報を用いた確率モデルによるアミノ酸残基間コンタクト予測手法の開発を行っている。相互作用するタンパク質のアミノ酸残基は、進化の過程においてその関係性を保つため共進化していると考えられている。我々の提案手法は、この共進化の考え方に基づきアミノ酸配列から共進化情報を抽出し、確率モデルを用いて相互作用（コンタクト）する残基を予測するものである。配列情報のみを用いているにもかかわらず、これまで得られた結果からコンタクト予測に対し有用であることを示している。しかし残基間コンタクト予測において、アミノ酸特性や溶媒接触性等の情報を用いる既存手法が優れた予測精度を示していることから、現在のモデルに更にタンパク質立体構造情報や個々のアミノ酸の物理化学的特性を用いることで精度の大幅な改良が見込まれる。そこで、物理化学やタンパク質の化学的特性に熟知した研究者の集まる研究室への滞在を通して物理化学的作用に関する知識や手法を習得し、研究課題の発展を目指したい。 <u>滞在目的</u> 今回の滞在を希望する Free University of Berlin, Macromolecular modeling group の Knapp 研究

室は、物理化学特性に基づいたタンパク質間相互作用に関する研究をはじめとし、立体構造予測や静電エネルギー計算プログラムの作成等を行っている。Knapp 教授は物理学で博士号を取得されており、生体分子の物理化学的特性についても熟知されている。更に研究室には、物理や化学をバックグラウンドとする研究者のみならず、生化学・情報学・数学等、様々なバックグラウンドを持つメンバーが集っている。これらのことから、上述した求める知識のみならず今後の研究課題発展に有用な知識・技術の習得も十分に期待される。更に、滞在中は上記に示した自身の研究課題の発展だけでなく、タンパク質複合体予測に関する共同研究を予定している（これに関しては下記の研究計画で触れる）。私は平成 22 年度にも本 ITP の御支援をいただき、同グループに約 3 か月間滞在させていただいている。前回の滞在中では、多数の特徴変数をもつ小データに対する回帰問題の正則化項に関する共同研究をさせていただき、3 ヶ月の滞在により得られた成果を Ozgur Demir-Kavuk と共著で BMC bioinformatics に掲載することができた。今回の滞在中においても成果を残すことを目指し、これまでに築いた協力関係の進化を図る。

#### 研究計画

- ・ タンパク質複合体形成（ドッキング）に関する共同研究

構造生物学において主要な研究課題であるドッキング予測は、“スコア関数の最適化”ということが出来る。スコア関数は、ドッキング予測のサンプリングの段階で用いられ、結合自由エネルギーの評価を目指したものである。Knapp 研究室ではタンパク質のドッキング予測についても研究を行っており、フレキシブルドッキングに対する実空間での原子情報を用いた独自のポテンシャルの設計を行い、良い成果を残している。このスコア関数の最適化に関して共同研究を行う予定である。

- ・ 研究課題の発展

上述の共同研究も踏まえ、タンパク質複合体における残基間コンタクトを対象にモデルの拡張を行を目指す。主に、確率モデルにおいて分子表面の溶媒接触性を考慮しアミノ酸残基ベースの特徴項のデザインを行う。また我々の提案手法では共進化の考え方にに基づき、各残基間での共依存性の指標を多重配列アライメントから計算し確率モデルへの入力としている。この残基間の共進化ベースの評価指標には主に情報理論に基づいた相互情報量によるものと相関係数によるものがあり、私はこれまで相互情報量をベースとした評価指標を用い提案モデルへの入力としてきた。しかしコンタクト部位のみをうまく表現することはとても難しく、結果的に多くの false positive を導いてしまう。共進化残基同定の研究領域においてこのことは大きな課題となっており、これまでに多くの研究者により研究されているものの、未だ確立された評価手法はない。精度向上の為にこの指標作成にも構造的特徴やアミノ酸特性を考慮し、新たな評価指標の模索を行いたい。

これら研究課題のみならず、Knapp 研究室での定期セミナーなどにも参加し、様々なバックグラウンド・国籍を持つメンバーとの交流を通して、研究において積極的な議論を可能にするコミュニケーション能力の取得も目標とする。また、4 月中旬にベルリンの Computational System Biology(CSB)グループの開催するワークショップに参加し、口頭発表を行う予定である。この機会を十二分に活かし、参加者と積極的に議論・コミュニケーションをとり国際的な研究機関のあり方に触れ、人的ネットワークの構築も行っていきたい。そして 3 か月間様々なことに自発的に挑戦し、有意義に研究を行う。