

Title	Analysis of protein networks based on homologous interactions and protein structure
Author(s)	Ashwini, Ajay Patil
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46438
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	アッシュウィニ パティル Ashwini Ajay Patil
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 20042 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	Analysis of protein networks based on homologous interactions and protein structure (相同相互作用と立体構造に基づく蛋白質間ネットワークの解析)
論文審査委員	(主査) 教授 中村 春木 (副査) 教授 安永 照雄 教授 吉川 和明 教授 倉光 成紀

論文内容の要旨

ハイスループット技術により解析された蛋白質間相互作用データが利用できるようになり、蛋白質間相互作用ネットワークが、ますます蛋白質の細胞機能の同定における研究の焦点となってきている。本学位論文においては、異なるいくつかの生物種において現在知られている蛋白質間相互作用ネットワークの解析が、次の3つの研究を通して実施された。

まず、異なる生物種を超えて認められる類似の相互作用の同定を行ったが、この研究は以下の理由によってたいへん興味深い。すなわち、このような比較研究は、相互作用についてのアノテーション(註釈付けを行うこと)を、より良くアノテートされた生物種からアノテートが貧弱な生物種へ受け渡すことに役立つ一方、エラーが起きやすいハイスループットのデータセット中の正しい相互作用を同定することにも役立つからである。この目的のため、既知の蛋白質間相互作用における相同な相互作用を同定し、アノテートして、Homologous Interaction (HINT: <http://helix.protein.osaka-u.ac.jp/hint/>) という名称のデータベースとしてインターネット上に公開した。

大規模なあるいはハイスループットの実験によって得られた蛋白質間相互作用データはエラーが起きやすく、多くの偽の相互作用を含む傾向がある。そのため、様々な予測研究に用いる前に、それら相互作用データを検証し、不正なデータをフィルターして除いてしまう必要がある。そこで、次に、ゲノム情報に由来する3つの特徴(立体構造として既知の相互作用をする Pfam ドメイン、Gene Ontology アノテーション、上記の HINT データベースから得られる相同相互作用)を利用して、ハイスループット実験によって決定された酵母の蛋白質間相互作用に対して信頼性を付与する方法を開発した。ベイズ・ネットワーク統計を用いる解析により、1つあるいは2つでも、このゲノムに由来する特徴でハイスループット実験データが裏付けられていれば、この蛋白質間相互作用は、より可能性の比率が高く、真の相互作用である確率が高いことが示された。この手法は、90%という高い感度(sensitivity)と63%の良好な特異度(specificity)を有している。これらの知見は、様々な生物種に対するハイスループット実験データにおける真の蛋白質間相互作用を予測することに利用され、HitPredict サービスという名称で、インターネット上(<http://helix.protein.osaka-u.ac.jp/htp/>)に公開した。

最後に、このフィルターされた相互作用を用いて、ハブ蛋白質の構造的な特徴の研究を行った。ハブ蛋白質とは、

蛋白質間相互作用において多数のパートナーと相互作用を行う特徴を持つ、多くの相手と関連する蛋白質のことである。これらのハブに、複数の蛋白質と相互作用できる能力を持たせている構造的な特徴を研究した。ハブ蛋白質には、ハブでない蛋白質に比べて、29%だけより無秩序な構造をもつアミノ酸残基があり、24%だけより無秩序な構造をもつと予測されるアミノ酸残基がある一方で、14%だけより少ないループやコイル領域があることがわかった。このように、ループによる局所的な柔軟性と比較して、蛋白質全体の柔軟性がハブとしての結合能力に重要な役割を持っているのである。ハブは、また、ハブでない蛋白質に比べて表面電荷が多い。より小さなハブ蛋白質は、大きなハブ蛋白質に比べて、無秩序な構造を持つアミノ酸残基がより少なく、またより荷電残基が多い。すなわち、多くの対象蛋白質に結合するために、ハブ蛋白質には、無秩序な構造と表面電荷の量が相補的に必要とされているのである。

これら3つの研究を通じて、蛋白質間相互作用ネットワークとその生物種を超えた特徴を理解する試みが行われた。これらの研究は、間違いなく、この領域の将来の研究に資するものと確信する。

論文審査の結果の要旨

申請者は、本学位論文において、異なるいくつかの生物種において現在知られている蛋白質間相互作用ネットワークの解析を行い、3つの研究として実施した。

まず、異なる生物種を超えて認められる相同相互作用を同定し、アノテーションを行って、**Homologous Interaction Database (HINTdb)** という名称のデータベースとしてインターネット上に公開した。

次に、多くの偽の相互作用を含む傾向がある大規模なあるいはハイスループットの実験によって得られた蛋白質間相互作用データを検証し、不正なデータをフィルターして除く手法を開発した。具体的には、ゲノム情報に由来する3つの特徴（立体構造として既知の相互作用をする Pfam ドメイン、Gene Ontology アノテーション、上記の HINT データベースから得られる相同相互作用）を利用し、ベイズ・ネットワーク統計を用いる解析により蛋白質間相互作用の高精度の検証を可能とし、**HitPredict** という名称で、インターネット上に公開した。

最後に、このフィルターされた相互作用を用いて、ハブ蛋白質の構造的な特徴の研究を行った。ハブ蛋白質とは、蛋白質間相互作用において多数のパートナーと相互作用を行う特徴のある蛋白質のことである。ハブ蛋白質には、ハブでない蛋白質に比べて、無秩序な構造をもつアミノ酸残基部分が優位に多いという特徴が見られた。一方、特に小さなハブ蛋白質においては、ハブでない蛋白質に比べて表面電荷が多いという特徴もみつけた。このように、多くの対象蛋白質に結合能を持つハブ蛋白質には、無秩序な構造と表面電荷の量が相補的に必要とされていることがわかった。

これらの研究は、バイオインフォマティクスの手法によって、蛋白質間相互作用データを相同相互作用という新しい概念で整理し、各相互作用を評価し検証する手法を開発して Web 上でのデータベースとサービスツールを公開するとともに、ハブ蛋白質に対する新たな知見を与えており、蛋白質間相互作用のメカニズムの解明に寄与するものである。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認める。