

Title	Development of the methods for predicting protein interactions based on the analyses of the protein molecular surfaces
Author(s)	土屋, 裕子
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46468">https://hdl.handle.net/11094/46468</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</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	つちやゆうこ 土屋裕子
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 20035 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	Development of the methods for predicting protein interactions based on the analyses of the protein molecular surfaces (蛋白質分子表面解析に基づく相互作用予測法の開発)
論文審査委員	(主査) 教授 中村 春木  (副査) 教授 安永 照雄 教授 中川 敦史 教授 福山 恵一

### 論文内容の要旨

蛋白質-核酸複合体や蛋白質-蛋白質複合体を含む数多くの蛋白質の立体構造が、X線結晶構造解析や NMR 法によって決定された。これらの構造既知蛋白質の中には機能が未だ同定されていないものも多く含まれており、Protein Data Bank (PDB) に登録されている機能未知蛋白質の数は年々増加している。蛋白質の機能は、他の様々な実験情報やアミノ酸配列の類似性から同定されることが多いが、相同配列をもつ蛋白質の機能が未知である場合や、配列が相同でも機能が異なる場合もあり、立体構造情報を用いた蛋白質の機能予測も必要となってきた。

このような状況の中、立体構造-機能相関を利用した蛋白質の機能予測法が数多く開発されたが、特に蛋白質-核酸相互作用・蛋白質-蛋白質相互作用に関する共通の理解は未だ得られておらず、また、異なる方法間で答えが一致しないなどの問題も残されている。そこで、蛋白質の機能が発現する場である蛋白質の分子表面に着目し、分子表面上の物理化学的性質と表面形状から、蛋白質-核酸相互作用、蛋白質-蛋白質相互作用を予測する方法の開発を行った。

#### 1. 蛋白質分子表面上における DNA 結合部位予測法の開発

蛋白質が二重鎖 DNA (dsDNA) と結合するかどうか、結合する場合どこに結合するかを予測する方法の開発を行った。本法の予測精度は、dsDNA 結合蛋白質、DNA/RNA 非結合蛋白質に関してそれぞれ 86%、96%であり、従来法よりも予測精度を上昇させることができた。

さらに、ウェブ上で予測法を利用できるサーバーを構築した。PDB に登録されている蛋白質立体構造だけでなく、新たに決定された立体構造に対しても予測が可能である。

(<http://pre-s.protein.osaka-u.ac.jp/~preds/>)

#### 2. ホモ複合体における相互作用面の分類と相互作用解析

分子表面上の静電ポテンシャル、疎水性度、表面形状の相補性という観点から蛋白質-蛋白質相互作用を定量化する仕組みを構築し、ホモ複合体における相互作用面の特徴抽出を行った。初めにホモ相互作用面が 5 タイプ

(cyclic-oligomer, twisted-dimer, dimer-circular, dimer-parallel, dimer-perpendicular) に分類できることを見出し、さらに、各タイプにおける相互作用解析の結果、形成が困難なくデザインされた相互作用面タイプ・比較的容易に形成できるタイプの存在や、ホモ相互作用面形成に用いられる相互作用の特徴などを抽出することができた。

### 3. 生物学的相互作用と結晶学的接触を区別する方法の開発

蛋白質-蛋白質相互作用の定量化方法を基に、相互作用の強弱から生物学的相互作用を予測するサーバーを構築した。予測結果として、相互作用が最も強い相互作用面と、相互作用面の面積が最も大きい相互作用面の両方を提示し、面積だけでなく相互作用の強弱から生物学的相互作用面を同定する方法を提案していく。

(<http://pre-s.protein.osaka-u.ac.jp/~prebi/>)

## 論文審査の結果の要旨

申請者は、蛋白質の立体構造-機能相関の解明を目的とし、蛋白質とリガンドの分子表面の物理化学的特徴（静電ポテンシャル、疎水性度）と表面の形状による相補性に着目して、蛋白質の立体構造から機能を予測する方法を開発した。

まず、蛋白質と二重鎖 DNA 分子表面の物理化学的性質（特に静電ポテンシャル）と分子表面の形状の相補性から蛋白質-二重鎖 DNA 相互作用についてさまざまな解析を行い、蛋白質の DNA 結合能、蛋白質分子表面上の DNA 結合部位を評価する関数を決定した。その結果、約 90% の正答率で DNA 結合能および結合部位の予測を行うバイオインフォマティクスの手法を開発し、公開した。

次に、蛋白質間相互作用の解析として、構造的データが整っており対称性が高い特徴があるホモ・オリゴマーをとりあげ、構造的な分類を行った。そして、各タイプ毎に、表面での蛋白質分子間相互作用の特徴を抽出した。特に twisted-dimer タイプでは、疎水性相互作用、静電相互作用、形状の相補性の全ての相互作用が使われており、よくデザインされたインターフェースを構築していたが、ほとんどの場合、この部位が機能部位となっていることがわかった。さらに、この解析を応用して、単なる結晶中のパッキングによるインターフェースと生物学的相互作用をしているインターフェースとを分別する手法を開発し、公開した。

これらの研究は、構造バイオインフォマティクスの手法によって、蛋白質分子認識メカニズムを分子表面の様々な特徴から解析し、新たな知見を与えると同時に予測手法を開発したものであり、予測のためのサービスツールも Web 上に公開しており、蛋白質における DNA 認識や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。