

タンパク質モジュールの機能と属性の研究

名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 郷 通子

タンパク質の立体構造の単位として球状のドメインがある。ドメインはさらに小さな構造単位モジュールに分割できることを代表者らは見出し、モジュールを同定する方法の研究開発に長年携わってきた。モジュールはコンパクトな構造をつくるペプチドセグメントで、連続したほぼ15アミノ酸残基の長さをもち、タンパク質立体構造情報に基づいて定義される。一方、タンパク質をコードする遺伝子の多くはイントロンによって分断されており、これらのイントロンの位置がモジュール境界と統計的に有意な相関を示すことから、イントロンの介在によるモジュールシャッフリングによって新しいタンパク質が進化したことが強く示唆されている[1]。モジュールとイントロンの相関は、タンパク質構築の原理とゲノム構築の原理を結びつける新しい階層とその対応づけが明確にされたことを示しており[2]、この一般則はゲノム科学の今後の展開に貢献するものと期待されている。生物が進化の過程でモジュール（正確にはモジュールをコードするエクソン）をシャッフリングして新しいタンパク質を生みだしてきた可能性は、タンパク質工学にも新しい手がかりを与えている。本研究開発がスタートする前に、タンパク質をモジュールに分解するための手法の自動化を終えて、立体構造既知のすべてのタンパク質をモジュールに分解している。

最近、モジュールが機能をも担うユニットと見なせる例が増えてきた。転写因子において、塩基認識モジュールおよびリン酸基結合モジュールと呼べる機能モジュールの存在を示した [3]。これらのことから、タンパク質の機能・構造のユニットとしてモジュールをカタログ化し、それらの情報にアクセスするためのシステムづくりの研究開発が必要になった。本研究開発の目的は構造部品として同定されたモジュールに機能情報などの属性を付加したシステムを構築することである。本研究開発の結果として、(1)モジュールに機能情報を付加することができた。更に、(2)立体構造が判明しているタンパク質において、ある特定の分子に結合しているモジュールあるいはタンパク質を容易に検索できるようになった。

タンパク質の機能部位を形成するアミノ酸配列の特徴はモチーフとして、データベースPROSITEに登録されている。モジュールと機能部位の関係は、モジュールとモチーフを比較することでわかる。モジュールとモチーフが、どのような対応関係にあるかを明らかにすることは、立体構造をベースにした構造単位とアミノ酸配列をベースにした機能単位との対応づけをすることになり、これは今後、ゲノムの配列情報からタンパク質の機能・構造情報を予測するために不可欠な研究である。PROSITEを用いて、タンパク質の機能部位が何個のモジュールに担われているかを調べた。PROSITEにあるモチーフのうち、立体構造が判明しているタンパク質に存在するモチーフ約900個とモジュールとの関係を調べたところ、55%がモジュールひとつに、40%がモジュールふたつに含まれることが判明した。

金属イオン、特にカルシウムとマグネシウム、亜鉛、銅イオンは、タンパク質の活性部位や構造安定化、情報伝達に重要な役割をする。金属イオンの配位とモジュールやモチーフとの関係を詳細に調べた。金属イオンの配位子には明らかかなモチーフが存在しない場合も多く、その場合はPROSITEに登録されていない。これらイオンへの配位子を持つアミノ酸残基は、アミノ酸配列上比較的近くに存在していた。モジュール構造とこれら金属イオン配位子との位置を比較した結果、約80%のカルシウム、マグネシウムイオン、約60%の亜鉛、銅イオンがひとつないしはふたつのモジュールに結合していることがわかった。

本研究の結果、ひとつのモジュールまたは2個のモジュールがタンパク質の主な機能部位を形成していることが明らかになった。この結果は、機能の新しい組み合わせを生む上でモジュールシャッフリングが有用であったことを、モジュール境界とイントロンの位置との対応事実とともに示している。

-
- [1] Sato, Y., Niimura, Y., Yura, K. and Go, M. Module-intron correlation and intron sliding in family F/10 xylanase genes. *Gene* 238, 93-101, 1999.
- [2] Go, M. and Yura, K. Protein Folding and Genome Evolution. in *Old and New Views of Protein Folding*. eds Kuwajima, K. (Elsevier) pp.239-248,1999.
- [3] Yura, K., Shionyu, M., Kawatani, K. and Go, M. Repetitive use of a phosphate-binding module in DNA polymerase β , Oct-1 POU domain and phage repressors. *Cell. Mol. Life Sci.* 55, 472-486, 1999.