

平成21年3月31日現在

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2006～2009
課題番号：18370061
研究課題名（和文）選択的スプライシングを受けたタンパク質の立体構造モデリングによる機能解析
研究課題名（英文）Studying Function of Alternative Splicing Products Based on Protein Structure Modeling
研究代表者
郷 通子 (GO MITIKO)
お茶の水女子大学・学長
研究者番号：70037290

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・生物物理学

キーワード：タンパク質立体構造、選択的スプライシング、ホモロジーモデリング、RNA編集、機能部位、モジュール、理論生物学、バイオインフォマティクス

1. 研究計画の概要

ヒトゲノムにコードされている50%から90%程度の遺伝子では、mRNAの成熟過程において、あるエクソンをイントロンと見なして切り出す機構（選択的スプライシング。以下AS）により、状況に応じて2つ以上の異なる成熟mRNAを生み出していることがわかってきている。ASによる成熟mRNAの多様化で、ひとつの遺伝子からアミノ酸配列が部分的に異なるタンパク質が翻訳され、その結果として多様な機能をもつタンパク質が生み出されると期待される。タンパク質の機能は、立体構造を形成することで実現されていることより、ASによって生産されるアイソフォームに、立体構造上どのような違いがあるかを調べるのが、ASがタンパク質の機能にどのような変化をもたらすのかを理解する基礎となる。そこで本申請研究では、ASによってできるタンパク質がどのような立体構造をとっているのかを計算生物学の手法で推定し、分子性機能および細胞性機能にどのような変化が起きるのかを推定することを目的とする。

2. 研究の進捗状況

(1) ASデータベース：ゲノム全塩基配列が決定されている生物において、ASにより影響を受けるアミノ酸配列上の領域を同定した。現在ヒトとマウス以外から4300個以上のASデータを集めることができています。データベース解析により、C末端側のアミノ酸配列が変化するASが多く見られることがわかった。またデータベース構築の過程でA

Sとは異なる機構でmRNAが改変され、タンパク質の構造に変化が起こることがわかった。特に植物のオルガネラでこの改変が起こっていることが多いことがわかった。

(2) AS産物のホモロジーモデリング法：AS産物を立体構造が判明している類縁タンパク質とアラインメントすると、約65%の場合は立体構造形成に重要なタンパク質コア部分にアミノ酸残基の変化が起こっていることがわかった。このようなAS産物は、立体構造を形成するとは考えがたい。AS産物がホモロジーモデリングの対象となり得るかなり得ないかを見分けるアラインメント法が必要であることがわかった。そこで、新しいアラインメント方法を開発した。ASによりアミノ酸配列が部分的に欠落してしまうタンパク質において、この方法で精度よいアラインメントを構築できるようになった。

(3) ASによる機能部位変化の検証：モジュールの欠失を引き起こすASについてホモロジーモデリングを行い、機能変化の評価を行ったところ、ASによるモジュール欠失で、基質やタンパク質との相互作用を微調整していると考えられる場合を見いだした。ASデータベースの更新と同時に明らかになった植物オルガネラにみられるRNAの改変では、改変部位がタンパク質コアを形成するアミノ酸残基のコドンに有意に局在していることが明らかになった。RNAの改変が

もたらすアミノ酸残基の置換が、タンパク質の安定性を著しく悪化させ、機能に影響を及ぼしていることがわかった。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。
(理由)

本申請研究グループのメンバーのうち、2名が研究期間中に所属機関を異動しており、そのために研究の展開がやや遅れる場面があった。しかし、それらの遅れを取り戻せる体制を急いで構築した結果、平成21年度3月末現在、本研究計画を予定通りにすすめることがほぼできるようになり、研究計画はおおむね順調に進展するようになった。

4. 今後の研究の推進方策

本申請研究は平成21年度が最終年度であることより、平成20年度までに開発したASのデータベース、ASが起こっているタンパク質でも最適にアラインメントができる方法、及び大きな挿入欠失が起こるASに対応できるホモロジーモデリングの方法を駆使して、ASによってできるタンパク質がどのような立体構造をとっているのかを推定し、タンパク質の機能にどのような変化が起きるのかを推定する。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計5件)

- ① **Yura, K., Go, M.** Correlation between amino acid residues converted by RNA editing and functional residues in protein three-dimensional structures in plant organelles. *BMC Plant Biology*, **8**, 79, 2008 (査読あり).
- ② Yamasaki, C., Murakami, K., Fujii, Y., Sato, Y., Harada, E., ..., **Yura, K.** (66th), ..., **Shionyu, M.** (101th), ..., **Go, M.** (107th), ..., Gojobori, T. (138th) The H-Invitational Database (H-InvDB), a comprehensive annotation resource for human genes and transcripts. *Nucleic Acids Research*, **36**, D793-D799, 2008 (査読あり).
- ③ **Go, M., Yura, K., Shionyu, M.** Contribution of computational biology and structural genomics to understand genome and transcriptome. *Proceedings of the International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005 (ISFCS2005)*, (eds. Kaneda, Y., Kawamura, H., Sasai, M.), Springer, 75-80, 2007 (査読あり).
- ④ **Yura, K., Shionyu, M.,** Hagino, K., Hijikata, A., Hirashima, Y., Nakahara, T., Eguchi, T., Shinoda, K., Yamaguchi, A., Takahashi, K., Itoh, T., Imanishi, T., Gojobori, T., **Go, M.** Alternative splicing in human transcriptome: functional and structural influence on proteins.

Gene, **380**, 63-71, 2006 (査読あり).

[学会発表] (計9件)

- ① **Yura, K., Go, M.** Information flow from DNA sequence to protein function, *Science in Japan Forum 2008: Interaction of Physics and Biology*, 2008年6月20日, JSPS米国ワシントンDC.

[その他]

機関リポジトリ

<http://teapot.lib.ocha.ac.jp/ocha/>

研究者ホームページによる研究紹介

<http://cib.cf.ocha.ac.jp/~yura/present0.html>