

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

主論文の要旨

論文題目

A study of Protean Segments (ProSs):- Short regions in Intrinsically Disordered Proteins (IDPs) that undergo disorder to order transition upon binding

(プロテオンセグメントの研究：天然変性タンパク質中の「結合に伴う折りたたみ」を行う短い領域について)

氏名

Divya Shaji

論文内容の要旨

生命を形成するために必要な設計図、即ち生命情報は、ゲノムの中に蓄えられているが、その情報に従ってタンパク質が生成され、生命体が構成されている。タンパク質はそのアミノ酸配列に従った特定の立体構造を自発的に形成し、機能性高分子として働く。そのため、タンパク質の機能を発現するためには固有の立体構造が必須であると考えられてきた。しかし前世紀の後半から今世紀にかけ、生状態であっても立体構造を保持しないタンパク質：天然変性タンパク質が多く存在し、しかも重要な生理的機能を担っていることがわかってきた。天然変性タンパク質は原核生物ゲノムよりも真核生物ゲノムに多くコードされており、しかも核内タンパク質に多く、転写、調節、シグナル伝達など高等生物らしい機能に関わっている。このため天然変性タンパク質は多くの病気とも関連している。

天然変性タンパク質をより正確に定義すると、生状態で立体構造を保持しない領域：天然変性領域を含むタンパク質、である。このようなタンパク質の多くのものは、相互作用の相手となるタンパク質と出会うと天然変性領域の一部を利用して結合する。結合の際に相互作用部位は立体構造を取る（結合に伴う折りたたみ部位）。これらの部位はプロテオンセグメントとよばれ、機能に重要な領域として注目されている。

本研究では名古屋大学で開発された天然変性タンパク質のデータベース：IDEAL に登録されている既知プロテオンセグメントを収集し、その相互作用パートナーとの結合様式を研究した。プロテオンセグメントの結合は、立体構造があるタンパク質のヘテロダイマーの相互作用面と比べ、1アミノ酸残基あたりの相互作用アミノ酸が多く、効率的であることが知られている。本研究では相互作用面をコア（中心部）とリム（周辺部）に分離し、それぞれの相互作用効率を計算した。本研究によりプロテオンセグメントは多くのリムにより形成されており、リムが非結合状態において多くの溶媒接触表面積を確保していることが効率的な結合をもたらすことが明らかとなった。

また相互作用面を α ヘリックス、コイルといった二次構造要素に分離し接触表面積を調査したところ、コイルが効率的な結合に重要であることも明らかとなった。

本論文は4章からなる。

第1章では天然変性タンパク質の性質について一般論を述べ、天然変性タンパク質を収集したデータベースや、天然変性領域予測プログラムの特徴を記すことで天然変性タンパク質に関する生命情報学研究を概観した。

第2章ではプロテオンセグメントの相互作用面に関する研究結果が述べられている。70本の非冗長なプロテオンセグメントを IDEAL データベースから取得し、これらを276本のヘテロダイマーを形成するタンパク質と比較した。既存の定義に従い、相互作用面を定義し、アミノ酸接触の効率性を比較したところ、先行研究と同様にプロテオンセグメントの相互作用の効率性が確認された。

次に相互作用面をコアとリムに分離した。一般にコアの方がリムよりも相互作用効率が高いのでプロテオンセグメントではコアの比率が高いという予想もあったが、実際はリムの比率が高かった。コア、リム別に相互作用効率を調べたところ、双方ともプロテオンセグメントの方がヘテロダイマーよりも効率が高かった。相互作用数の分布を統計的に調査したところ、コアの相互作用を無視してもプロテオンセグメントの効率性は有意であったが、リムを無視すると有意性はなくなった。よって、相互作用の効率性はリムからもたらされると結論づけた。この原因を調べるため、二量体構造を分離して相互作用に伴う接触表面積の増加を調査した。その結果、単量体状態でプロテオンセグメントのリムが広い溶媒接触表面積を確保していることが、相互作用状態でのアミノ酸接触の効率性の主因となっていることが明らかとなった。

第3章ではプロテオンセグメントの相互作用の効率性を二次構造要素の観点から調査した結果が述べられている。相互作用面を、 α ヘリックス、 β ストランド、コイルに分離し、それぞれについて相互作用の効率性を計算した。プロテオンセグメントのコイルはヘテロダイマーのコイルより有意な相互作用効率を示した。プロテオンセグメントを効率性の観点から高いグループと低いグループに分離し、その構造的特徴を調べたところ、単量体状態での接触表面積で有意な差が見られた。

第5章は本論文のまとめである。第2章、第3章で述べた研究を概観し、プロテオンセグメントにおいてはリムこそが効率的な相互作用の主要因であり、二次構造別に考察すると、コイル領域が重要であることが述べられている。これらはともに、プロテオンセグメントは単量体状態で広い溶媒接触表面積を確保していることに起因する。