

# 蛋白質多量体複合体構造及び機能推定に関する研究

●デル・カルピオ カルロスA

豊橋技術科学大学エコロジー工学系

## 背景と目的

生体内生物現象において重要な蛋白分子の多量体分子形成過程は、構成する単量体の数によって様々な反応経路が考えられる。例えば、単量体A, B, Cから3量体が形成される場合、3つの単量体が同時に相互作用し複合体を作る経路、最初に2つの単量体が複合体(AB, またはAC, BC)を形成し、次いで残りの単量体が相互作用して最終的な複合体ABCを形成経路も考えられる。このような単量体の数に比例するカスケード的複合体形成経路では、組み合わせ論的な問題を含む。この問題の解決には、ダイナミックスシミュレーションや筆者が開発中の分子力場及び分子のドッキングに基づく分子相互作用アセスメントシステム MIAx1, 2, 3 を用いる方法が考えられるが、多量体原子数の多さ故、比較的大型計算機においてでさえも容量及び実際的な処理時間の制約のため解決が困難である。

## CyclinA-Cdk2 の複合体形成経路の解析 検討結果

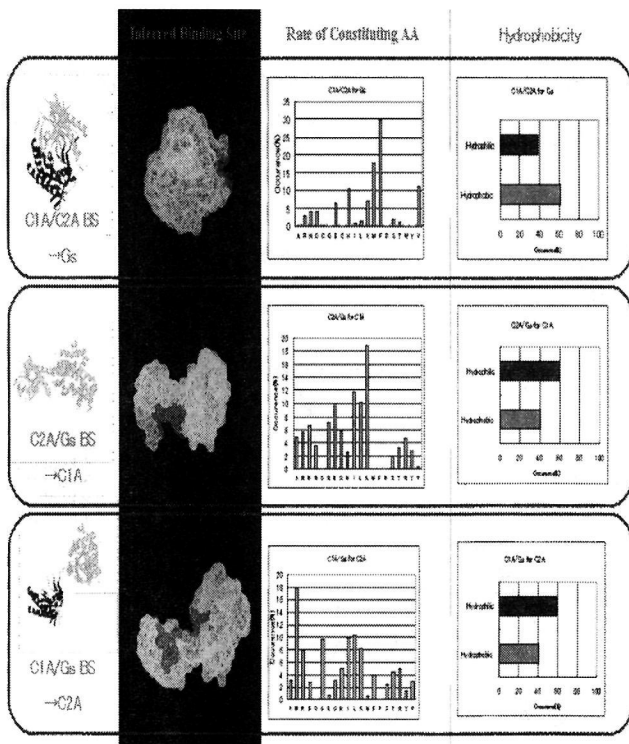
本研究では、この解決策の1つとして、unsupervised neural networks の1つである Kohonen Map (SOM) とフィルタリング法を用いた特徴抽出法により、疎水的性質を指標にした計算機によるタンパク質間相互作用部位の推定法を新規に開発し、MIAx に導入した。意義深い点は、本システムにより推測された相互作用部位が、2量体時での推定部位と単量体時でのそれと異なるケ

ースが観察できる点である。すなわち、上述の複数の複合体形成機序のいずれがより合理的であるかの定量的解析を可能にする。このような複合体形成機序の理解は、実験レベルでは困難なこともあり、*In Silico* 解析によってその形成機序の新たな知見が得られる可能性を有している。

このような一例として、多細胞生物における細胞分裂の調節に重要な役割を果たす Cyclin A-Cdk2 複合体とそのインヒビターである p27 の3量体形成経路の予測を行った結果、実験から示されている形成経路を予測できた。今後、並列 Hybrid-GA アルゴリズム等による計算の高速化により、蛋白質間相互作用の根底にある原理の解明と、生体内の蛋白質相互作用ネットワークの解明が可能となると考える。

## 成果公表リスト

1. Del Carpio C. A., Hennig T., Fickel S., Yoshimori A. ; A combined Bioinformatic Approach oriented to the analysis and design of peptides with high affinity to class I MHC molecules. *Journal of Immunology and Cell Biology* 2002. In Press.
2. Del Carpio C. A., Yoshimori A. ; MIAx: A New Paradigm to Model Bio-Molecular Interaction and Complex Formation in Condensed Phases. *Proteins : Structure, Function and Genetics* 2002. In Press.
3. Yoshimori A. and Del Carpio Carlos A. ; Automatic Epitope Recognition in Proteins Oriented to the System for Macromolecular Interaction Assessment MIAx. *Genome Informatics*, 12 : 113-122(2001).



CyclinA-Cdk2 の複合体形成経路の解析