

分子進化とフォールディング機構

笹井理生・寺田智樹

蛋白質は多くの中立な突然変異を許容する。なぜ蛋白質はこうした変異に対する頑健さを示すのであろうか？ また、変異を受け入れやすい場所とそうでない保存的な場所があるのはなぜであろうか？ 本稿では、蛋白質フォールディングに関する最近の研究で得られた概念と方法を用いて、こうした分子進化の問題を考える。フォールディング機構が進化による配列選択にしたがって徐々に獲得されてゆく過程を模したシミュレーションは、蛋白質の静的な構造のみならず動的な構造までもが進化的に設計されている可能性を示している。

Key words ファネル状構造 核形成 配列エントロピー 配列選択シミュレーション

■ はじめに

蛋白質の分子進化において多くの突然変異は中立的であるといわれる。すなわち、蛋白質はたいていの突然変異に対して性質を変えず、頑健である。しかし、自然選択にさらされている蛋白質は、機能を果たすうえで重要な活性部位の変化を容易に受け入れないであろう。また、蛋白質はほどけた状態から天然構造へ、生理的時間内で迅速にフォールドしなくてはならないので、フォールディングを極端に遅らせる変異も受け入れないと予想される。平衡論的な意味で安定な天然構造をとることにより活性部位の構造を一定に保つという性質と、速度論的な意味でその天然構造に迅速に到達できるという性質は、ともに進化によるアミノ酸配列の選択の結果として獲得された、現在の蛋白質に普遍的な性質である。ではこれらの性質は進化の過程において実際にどのようにして獲得されてきたのであろうか？

単純な見積もりでは、高分子の鎖は長さの指数関数で増大する莫大な数のエネルギー極小構造をもつため、うまく設計されていない配列では、そのうちの1つにつかまってしまい抜け出せなくなるか、または無数の構造をさまよって天文学的な時間をかけても天然構造へ到達することができなくなるかのいずれかになってしまう。最近十数年間の蛋白質フォールディングに関する理論的研

究は、どのような配列がこうした障害を克服し、鎖を迅速に天然構造に向かってフォールドさせる能力をもつか、という問題に挑戦してきた。そうして得られた概念は新しい実験の展開を促し、その結果としてフォールディングの“新しい描像”が誕生した、と表現されることが多い。そこで本稿では、この“新しい描像”と分子進化との関連についてのこれまでの研究について概説したあと、進化における配列の設計原理の研究に対して“新しい描像”がもたらすものについて展望してみたい。

I. フォールディングの“新しい描像”の展開

鎖が迅速に天然構造にフォールドするためには、天然構造における各種の相互作用の間に矛盾がないように（コンシステントに）配列が設計されている必要がある。これはコンシステンシー原理¹⁾とよばれる配列の設計原理であるが、このコンシステンシー原理が満たされている場合、構造変化のエネルギー面は天然構造に向かってファネル（漏斗）状に収斂する大局的なバイアスをもつ²⁾。このファネルの考え方が蛋白質の基本的な描像であると理解されるようになった経緯については、本特集の高田の項を参照していただきたい。本稿では、ファネル描像によってフォールディング過程の特徴がどのよう

Masaki Sasai, Tomoki P. Terada*, 名古屋大学大学院人間情報学研究科, *兼：科学技術振興事業団 ACT-JST E-mail: sasai@info.human.nagoya-u.ac.jp; terada@info.human.nagoya-u.ac.jp <http://www.sasai.human.nagoya-u.ac.jp/index.html>
Molecular evolution and folding mechanism of proteins

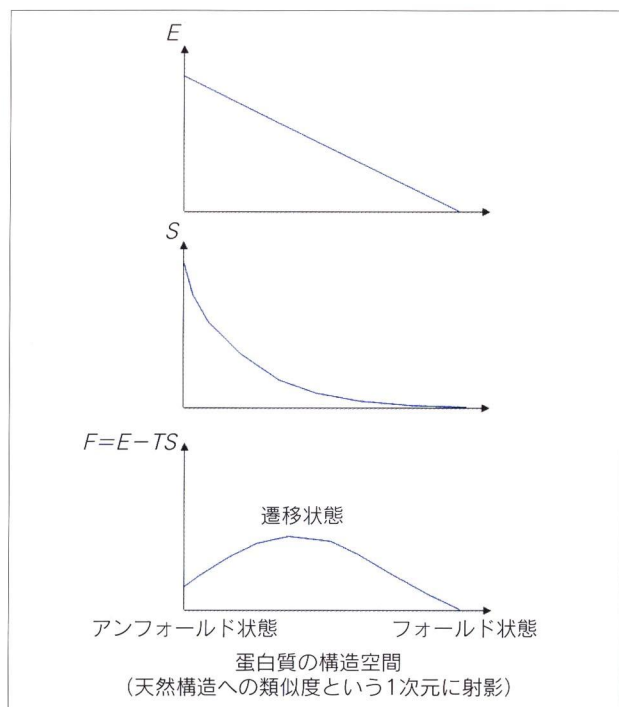


図1 フォールディングの自由エネルギー面の概略図

蛋白質のフォールディングの進行に伴い、構造のエネルギー E と構造数 W はともに減少するが、エントロピー S ($S = k \log W$) の減少が E の減少より早い場合、自由エネルギー F ($F = E - TS$) はフォールディング途上で極大をもつ。この極大に相当する構造のアンサンブルを遷移状態とよぶ。

に捉えられるか、とくに遷移状態と核形成の概念について説明を補足することにしたい。

図1はファネル描像によって考えられるフォールディングの自由エネルギー面についての説明である。ほどけた状態は多くの構造に対応しており、構造数 W は大きく、エネルギー E は高い。一方、フォールドした状態では W は小さく、 E は低い。ファネル描像では、コンシステンシー原理のおかげで、鎖の構造が天然構造に近づくにつれて E は減少すると考えるが、 E の減少に比べて構造数 W がより早く減少する場合、自由エネルギー $F = E - kT \log W$ はフォールディング途上で極大をもつことになる。この自由エネルギー障壁によってほどけた状態とフォールドした状態の間が隔てられているため、両者の間の不連続な2状態転移が実現する¹⁾。図2はこの描像に基づくフォールディングのシナリオである。自由エネルギー極大の状態を遷移状態*1とよぶが、遷移状態はさまざまな異なる構造からなるアンサンブルであ

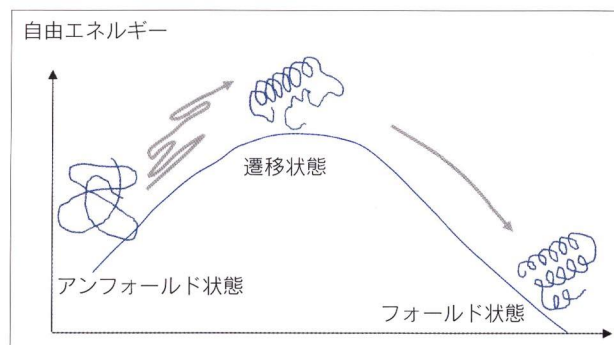


図2 遷移状態の通過と核形成

蛋白質分子は部分構造が形成されては壊れるという試行錯誤を多数くり返したのち、核を含む部分構造が形成されると、自由エネルギーの極大である遷移状態を通過してフォールド状態へと進むことができる。

る。すなわち、遷移状態に対応する多くの構造のうち、そのどれを通過するかによってフォールディングの経路は多様である。このことは80年代に主流を占めたフォールディング経路は一意的に決まっているという描像と対照的であるため、“新しい描像”とよばれるようになった。

遷移状態では、構造中のある部分はすでに天然構造と同じように形成されているが、他の部分はまだほどけている。たび重なる試行錯誤の末にいったんこの部分構造が形成されれば、遷移状態を乗り越え、あとは自由エネルギーの下り坂に従う形でフォールド状態(天然構造)へと進むことができる。この遷移状態において形成されている部分構造は、相転移の場合にならってフォールディングの“核”とよばれているが、一様な物質の場合とは異なり蛋白質は非一様な系であるため、遷移状態において形成されている核の場所は完全にランダムというわけではない。この核形成の多様性についての情報を与える実験として最も重要なものは、Fershtらによる Φ 値の測定である³⁾。 Φ 値とは、ある部位のアミノ酸残基を別種類の残基で置換したとき、遷移状態とアンフォールド状態(U)との自由エネルギー差、 $\Delta G_{\text{遷移-U}}$ とフォールド状態(F)とほどけた状態の自由エネルギー差、 $\Delta G_{\text{F-U}}$ のそれぞれが受ける影響、 $\Delta \Delta G_{\text{遷移-U}}$ と $\Delta \Delta G_{\text{F-U}}$ の比で定義される。

$$\Phi = \Delta \Delta G_{\text{遷移-U}} / \Delta \Delta G_{\text{F-U}}$$

Φ が1に近ければ置換された部位はフォールディングの

*1 蛋白質フォールディングにおいては遷移状態はごく短い時間しか存在せず、熱力学的状態としては蓄積しないという意味で、比較的小さな蛋白質のフォールディングを不連続な2状態転移とよんでいる。

核に含まれており、0 に近ければ置換された部位は核に含まれていないと考えられる。そして中間的な値の Φ は置換された部位が中間的な確率で核に含まれており、フォールディング経路が多様であることを示す。大局的にファネル状であるといっても、さまざまな部分構造をもった構造の生じやすさや、それらの間の移り変わりやすさは、それらがもつ鎖としてのトポロジーに応じて多様である。コンシステンシー原理を満たす簡単な相互作用に基づいて Φ 値の分布を求めることができ、その結果は実測値と定量的な一致を示している⁴⁾。さらに、フォールディングに要する時間は蛋白質の種類によってサブミリ秒から分のオーダーまで幅広い分布を示し、フォールディング速度と天然構造のトポロジーの間に相関があることが指摘されているが⁵⁾、この相関もコンシステンシー原理を考慮した簡単なモデルで説明することができる⁶⁾。

こうして現在のところ、少なくとも2状態転移を示し、途中で際立った中間体を経ない単純なフォールディング過程については、ファネル描像が基本的に正しいと考えられるようになった。さらに、たとえば中間体をもつような、より大きな蛋白質のより複雑なフォールディング過程に対しても、ファネル描像の適用可能性が模索されている。

II. 進化を通じて保存的な部位とフォールディング機構の関係をめぐる論争

ファネル描像が現在の蛋白質に普遍的であるならば、コンシステンシー原理を満たすようなごく限られた配列が進化により選択されてきたことが想像される。しかし、実際の蛋白質では多くの小規模な突然変異が中立な変異として許容される。すなわち、たいていの変異はコンシステンシーの程度を大きくは変えない。それでは、コンシステンシー原理は分子進化にどのように影響を与えてきたのであろうか？ 実際の蛋白質の配列データに基づいて、初めてこの問題を議論したのはShakhnovichおよびPtitsynらであった⁷⁾。天然の蛋白質の相同なファミリーの配列について、アラインメントをしたあと i 番目の部位で種類 i の残基が見いだされる確率 $P_i(l)$ を求め、 $P_i(l)$ から部位ごとの配列エントロピー $S(l)$ を計

算できる。

$$S(l) = -\sum_i P_i(l) \log P_i(l)$$

彼らはキモトリプシンインヒビター2(CI2)とそれに相同な23個の配列について、変異を許容しにくい保存的な部位はフォールディングの核形成に高い確率で参加する部位であろう、すなわち $S(l)$ が小さい部位では Φ 値が大きであろうと予想し、 $S(l)$ の計算後に得られた Φ 値に関する実験データとの比較によってこの予想が裏づけられたと主張した。

Ptitsynらはその後、フォールディング機構が比較的良好に解明されている複数個のドメインからなる蛋白質に対してこの考えを適用した^{8,9)}。まずシトクロム c の164配列を含むファミリーの分析から、ヘムに結合する3カ所の部位のほか、4つの部位(6, 10, 94, 97番目の部位)が保存的であることを示した⁸⁾。6, 10番目はN末端近くのヘリックス、94, 97番目はC末端近くのヘリックスに属しており、10-94間と10-97間のコンタクトにより2つのヘリックスが固定されている。これらのヘリックスの接近はフォールディング途上で重要なステップであると想像されることから、Ptitsynはフォールディングの核に含まれる部位が保存されているのではないかと推測した。また、さらにグロビンファミリーの728配列が比較され、ヘムに結合する6カ所、ヘム近傍の7カ所のほかに、ヘムから遠い6カ所が保存されていることが示された⁹⁾。この6カ所はフォールディング中間体ですでに形成されているA, G, Hヘリックス上に分布しており、フォールディングの初期に形成される核に含まれる、という当初の想定と矛盾しない*2。ちなみにPtitsynはこの論文を書いたあとの1999年3月に亡くなっている。フォールディング研究で大きな足跡を残したPtitsyn教授が最後に情熱を傾けたのは、フォールディング機構の分子進化的起源を探ることだったのである。

さらにShakhnovichらは、立体構造は似ているが配列の相同性がほとんどない蛋白質ファミリーについても比較を行なった¹⁰⁾。免疫グロブリンフォールド、オリゴスクレオチド結合フォールド、ロスマンフォールド、 α/β プレート、TIMバレルの5つのフォールドについて、部位ごとの配列エントロピーを計算している。どのフォールドについても共通の傾向として、部位ごとの配

*2 中間体を経由して起こるフォールディングの律速となる遷移状態は、中間体から天然状態へ至る途中に存在するが、これは主鎖のトポロジーがおおよそ完成したあとのことである。一方で、本稿で議論してきたのはアンフォールド状態から中間体に至る遷移状態であり、そこでできている部分構造が核である。

列エントロピーと溶媒への露出面積との間に相関がある。すなわち、表面に露出した部位では頻繁に置換が起こり、内部に隠された部位は保存的である。この傾向は多くの蛋白質について一般的であるため、溶媒への露出面積 a の部位が配列エントロピー s をもつ条件つき確率 $f(s|a)$ を計算できる。この計算値と比べて実際の配列エントロピーが低い部位には、配列が保存される何か特別の理由があると想像される。彼らによれば、結合相手が小さなりガンドである酵素の場合、保存されている部位は活性部位であり、1つのフォールドに属する多数の蛋白質が異なる機能をもっているも活性部位は同じ立体配置である。彼らはこうした部位をスーパーサイトとよんだ。一方、結合相手が蛋白質のような巨大分子である場合は活性部位は定まった立体配置をとっておらず、保存されている部位はフォールディングの核に含まれる。ロスマンフォールドでは保存されている部位は活性部位であると同時にフォールディングの核にも含まれている。

このような一連の研究の流れに対して反論したのが Baker らである。彼らは、Shakhnovich および Ptitsyn らよりも多い 63 個の CI2 類似配列について比較すれば、配列エントロピーと Φ 値の間には相関がなく、またそれ以外の SH3, FKBP12, ACBP, ADAh2 ファミリーについても同様に相関が見いだせない結論づけている^{11)*3}。

Shakhnovich および Ptitsyn らの主張は、フォールディングの核にあたる部位はアミノ酸配列が進化的に保存されている、すなわちその部位の配列が進化的に設計されてきた、というものである。これに対し Baker らは、核形成の様子は天然構造のトポロジーのみによって決まっているために同じ部位は似たような Φ 値をもつが、核にあたる部位であってもアミノ酸配列の保存性が特に高いということではなく、核に相当する部位の配列が進化的に設計されてきたわけではない、と主張している。2つの見方の違いは統計の取り方の違いによるものかもしれないが、その背景にある原理の捉え方は大きく食い違う。対立する2つの見方があるなかで、進化による配列選択によりフォールディング機構がどのように設計され

てきたか？という観点から自然界の蛋白質のデータを解釈できれば、より見通しのよい議論ができることが期待される。

III. 計算機上で配列選択によるフォールディング能力の獲得過程を再現する

現在、自然界に存在する蛋白質の配列が進化の結果についての情報しか与えないことを考えれば、計算機シミュレーションで進化の過程を再現することは、配列選択により天然構造へ向かって効率よくフォールドする能力が獲得されていく過程を議論する有力な手がかりとなるだろう。ここでは、そうした試みの1つを紹介する^{13,14)}。

自然選択が蛋白質の機能に関して行なわれるなら、シミュレーションでも機能に関して配列を選択するモデリングが必要である。モデルのなかで機能は次のように定義された。DNA 結合蛋白質であるエンゲレイルドホメオドメイン (PDB コード 1enh) は 56 残基からなる α ヘリックス蛋白質であるが、DNA 結合に関与する C 末端近くの 4 残基がとくに保存的であることが知られている。そこでこの 4 残基を活性部位とみなして、活性部位の立体配置が適切であることが機能の発現に必要な条件であると考え、すなわち、ある配列のフォールディング・シミュレーションを行ない^{*4}、その結果求められた構造中の活性部位の立体配置に注目して、それが 1enh のモデル立体配置に近ければ、その配列の機能が高いとみなすことにする。配列選択のアルゴリズムが図 3 に示されている。 n 番目の世代の配列と、それに対して任意の 1 残基における任意の残基への点突然変異をかけて得られる変異配列を比較し、機能が高いほうを $n+1$ 番目の配列として次の世代に引き渡す。ランダムな配列を 0 世代目の配列として選択をくり返すと、どのような性質をもつ配列が得られるであろうか？

図 4 は選択過程の結果である。各世代で 10 回行なったフォールディング・シミュレーションで得られる構造のうち 3 つが示されている。10 世代目では、ランダムに近い配列はフォールディングのたびごとにランダムに

*3 これについては最近 Shakhnovich らによりさらなる反論が加えられた¹²⁾。文献 7 と文献 11 では 20 種類のアミノ酸残基すべてを別種類としているが、芳香族の側鎖をもつ残基は同一種類として扱うなど、アミノ酸を 6 つのクラスに分類したのちに $P_i(l)$ を計算すれば、多数の配列について統計をとっても Φ 値と配列エントロピーの間の逆相関が認められるという。

*4 フォールディング・シミュレーションは PDB に登録されている構造情報を使って経験的に求めたポテンシャルを用いて行なう¹⁵⁾。広がった鎖の構造からスタートして動力学計算を行ない、短いヘリックス蛋白質をフォールドさせることができる。

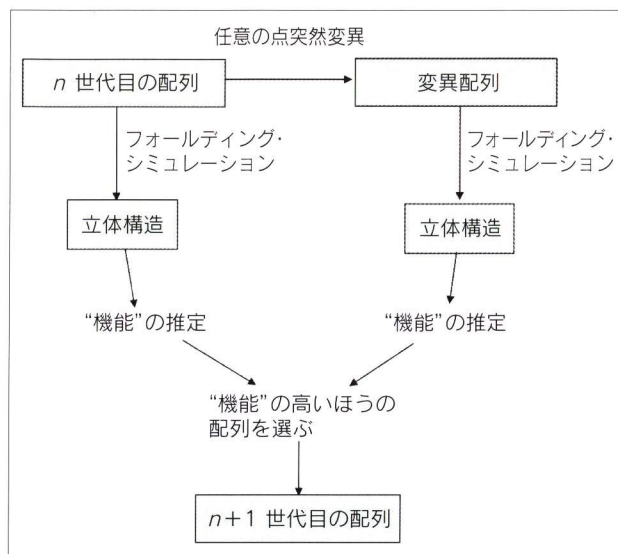


図3 配列選択シミュレーションのアルゴリズム

n 世代目の配列とそれに対する任意の点突然変異によって得られる変異配列のそれぞれについて、フォールディング・シミュレーションを行なう。得られた立体構造のうち活性部位の立体配置に着目し、それが理想的な配置に近いほど“機能”が高いと判断する。 n 世代目の配列とその変異配列のうち、機能が高い配列が $n+1$ 世代目の配列として受け継がれる。

異なった構造しか与えない。100 世代目で、ようやくヘリックスなどの特徴が現われ、200 世代目ではヘリックスがよく発達すると同時に全体がコンパクトになり、複数回のフォールディングが単一の構造に向かって起こるような配列が得られている。すなわち、活性部位という局所構造についての配列選択をしたにもかかわらず、その選択の影響がアミノ酸残基間の相互作用を通じて蛋白質全体に及び、2次構造が発達し全体としてコンパクトになるとともに、単一の構造へ再現性をもってフォールドする能力を獲得するようになる。15 回の配列選択過程の試行のうち 5 回は、このモデルで 1enh のフォールディング・シミュレーションを行なったときと同じ程度のフォールディング能力をもつ配列が得られた。もちろんここで発見されたシナリオは進化の多様な可能性のひとつにすぎず、まったく別のシナリオによる進化もあるかもしれない。しかし少なくとも、機能に関する条件を選択圧として課すだけで、ランダムな配列のなかから比較的短い選択回数でコンシステンシーを備えた配列を見いだすことができることが示された。同様なシナリオによる選択は実験的にも試され、機能による選択によってランダム配列から人工蛋白質を得ることができたと報告されている¹⁶⁾。

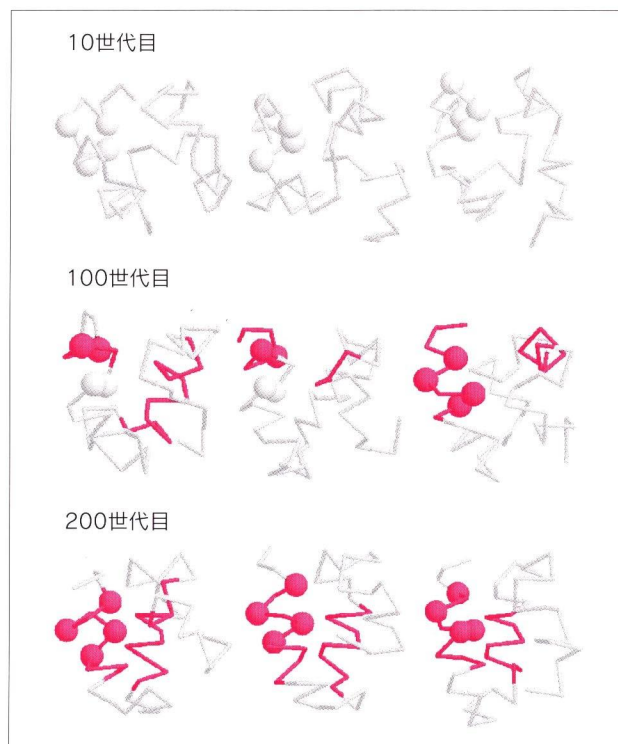


図4 配列選択シミュレーションの過程

各世代について 10 回行なわれたフォールディング・シミュレーションで得られた 10 個の構造のうち、3 個が β 炭素をつないだ鎖によって図示されている。ヘリックス構造は赤色で、活性部位は球で表わされている。

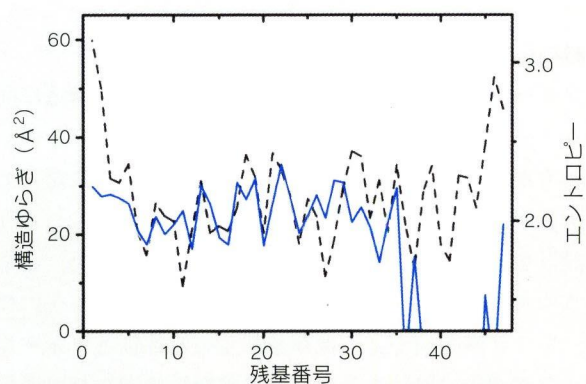


図5 配列エントロピーと構造ゆらぎの相関

配列選択シミュレーションで選ばれた配列から中立な変異によって得られる配列のグループについて、部位ごとの配列エントロピーを求めた。活性部位 (39, 40, 42, 44 番目) の近くを除けば、部位ごとの配列エントロピー (実線) と各部位の構造ゆらぎの大きさ (点線) の間には相関がある。

このモデルでフォールド能力を獲得した配列は多くの中立な変異を受け入れる。これにより得られる中立な配列の集合から部位ごとの配列エントロピーを計算し、各部位の構造ゆらぎの程度と比較したものが図5である。

40 番目以降の C 末端側の活性部位を含む領域を除けば、配列エントロピーと構造ゆらぎの間に一定の正の相関があることがわかる。構造的にゆらいでいる場所は置換される頻度が高い。この相関の存在は、蛋白質の内部は固体のように固まっているが、表面は液体のようにゆるく溶けている¹⁷⁾ことを考えれば、溶媒に露出している部位ほど置換頻度が高いという前述の推定¹⁰⁾と矛盾しない。

このモデルでの“活性部位”は文献 10 での“スーパーサイト”に相当しているが、同時にフォールディングの核に含まれている可能性も高い。実際、さらに単純化したモデルによる解析では、ここで議論している活性部位がフォールディングの核に含まれていることが示された¹⁸⁾。興味深いことに、このモデルでスーパーサイトであり核に含まれる部位が保存的なのは、そこが壊れることが致命的であるからだけではない。スーパーサイトという一部分の構造に対する選択圧によって構造全体の設計が間接的に行なわれたため、まずスーパーサイトとそれと強く相互作用している場所が先にコンシステントな相互作用をもつように設計され、そのあとでその周囲がコンシステントな相互作用を獲得していった、という歴史的経緯のためでもあるのである。言い換えればモデルの結果は、フォールディング機構は進化の化石である、という可能性を示している。

■ おわりに

フォールディング機構に対する見方は、天然構造に向かう一意的なフォールディング機構が存在する、という考え方から、天然構造だけでなくその他の構造に対してもエネルギー面が大局的にファネル状の構造をもつように設計されている、という考え方へ変わってきた。このような考え方と分子進化の関係が議論されるようになり、アミノ酸配列がよく保存されている部位とフォールディング機構におけるその部位の重要性の間の相関関係が調べられてきた。また進化的にもエネルギー面のファネル状構造が徐々に獲得されてきたことが考えられ、進化による配列選択のモデル計算はフォールディングにおいて先に形成される重要部位は進化的にも先に形成された部位である、というシナリオを描き出した。

エネルギー面上でのさまざまな構造の間のつながり方が構造変化のダイナミクスを決定する。したがってエネルギー面が単一の構造にとどまらず数多くの構造に対して大局的に設計されているという主張は、蛋白質の静的

な構造のみならず動的な構造までもが進化的に設計されていることを意味する。大局的にファネル状であるということにとどまらず、フォールディングのダイナミクスにより積極的に関与するような設計や、機能的に重要な大規模な構造変化のダイナミクスに必要な設計などが進化上行なわれてきた可能性は十分に考えられる。マイクロ秒からミリ秒、さらには秒の時間スケールにわたる多彩な蛋白質ダイナミクスの設計原理を、各々の蛋白質の機能に限られた形ではなく、より普遍的な形で理解することはできないだろうか？ そのような方向の研究はまだ始まったばかりであり、今後の発展が期待される。

本稿執筆に際して、科学技術振興事業団の計算科学技術活用型特定研究開発推進事業 (ACT-JST) による援助を受けた。

文 献

- 1) Gō, N. : *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, **12**, 183-210 (1983)
- 2) Onuchic, J. N., Luthey-Schulten, Z., Wolynes, P. G. : *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **48**, 545-600 (1997)
- 3) Fersht, A. : *in* Structure and mechanism in protein science : A guide to enzyme catalysis and protein folding, pp. 558-563, W. H. Freeman & Company, New York (1999)
- 4) Alm, E., Baker, D. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 11305-11310 (1999)
- 5) Plaxco, K. W., Simons, K. T., Baker, D. : *J. Mol. Biol.*, **277**, 985-994 (1998)
- 6) Muñoz, V., Eaton, W. A. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 11311-11316 (1999)
- 7) Shakhnovich, E., Abkevich, V., Ptitsyn, O. : *Nature*, **379**, 96-98 (1996)
- 8) Ptitsyn, O. B. : *J. Mol. Biol.*, **278**, 655-666 (1998)
- 9) Ptitsyn, O. B., Ting, K.-L. H. : *J. Mol. Biol.*, **291**, 671-682 (1999)
- 10) Mirny, L. A., Shakhnovich, E. L. : *J. Mol. Biol.*, **291**, 177-196 (1999)
- 11) Plaxco, K. W., Larson, S., Ruczinski, I., Riddle, D. S., Thayer, E. C., Buchwitz, B., Davidson, A. R., Baker, D. : *J. Mol. Biol.*, **298**, 303-312 (2000)
- 12) Mirny, L., Shakhnovich, E. : *J. Mol. Biol.*, **308**, 123-129 (2001)
- 13) Yomo, T., Saito, S., Sasai, M. : *Nature Struct. Biol.*, **6**, 743-746 (1999)
- 14) Sasaki, T. N., Sasai, M. : *J. Biol. Phys.*, in press (2002)
- 15) Sasai, M. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 8438-8442 (1995)
- 16) Keefe, A. D., Szostak, J. W. : *Nature*, **410**, 715-718 (2001)
- 17) Zhou, Y., Vitkup, D., Karplus, M. : *J. Mol. Biol.*, **285**, 1371-1375 (1999)
- 18) Saito, S., Sasai, M., Yomo, T. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 11324-11328 (1997)

笹井理生

略歴：1985年 京都大学大学院理学研究科博士課程物理学第一専攻満期退学、岡崎国立共同研究機構分子科学研究所助手を経て、1998年より名古屋大学大学院人間情報科学研究科物質・生命情報学専攻教授。研究テーマ：蛋白質のダイナミクス、進化、反応ネットワーク、水のダイナミクス、ガラス転移。

寺田智樹

略歴：1999年 東京大学大学院理学系研究科博士課程物理学専攻修了。現在は科学技術振興事業団 ACT-JST 研究員。研究テーマ：蛋白質の生物物理学。とくに蛋白質のフォールディング・分子モーターなどの機能発現にかかわる諸性質の粗視化モデルによる記述。



募集

東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻 研究室説明会

平成15年度生物化学専攻修士課程入学試験が平成14年8月下旬に実施される予定です。この試験の受験希望者を対象とした研究室説明会を以下の要領で行ないます。学内・外からの受験希望者の積極的な参加をお待ちしています。なお、参加を希望される方は、あらかじめ葉書で住所・所属・連絡先を明記の上、下記までお申し込みください。

日時：2002年5月18日(土) 9:30~16:00

場所：東京大学弥生講堂（東京都文京区弥生1-1-1/Tel. 03-5841-8205）

説明会の内容：生物化学専攻の指導教官を務めている大学院理学系研究科、大学院総合文化研究科、大学院医学系研究科、大学院農学研究科、医科学研究科、分子細胞生物学研究所、遺伝子実験施設の各教官がそれぞれの研究室の概要について紹介します。

参加申込先：〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻専攻主任宛

<http://www.biochem.s.u-tokyo.ac.jp> をご参照ください



公募

理化学研究所 分子遺伝学研究室 研究員 1名

研究内容：転写調節因子に関する研究。とくに変異マウスの作製・解析、転写制御の分子生物学的解析、またはショウジョウバエを用いた遺伝学研究的経験豊富な方が望ましい。具体的研究内容はホームページをご覧ください。

応募資格：博士号取得者（見込み可）

提出書類：履歴書（写真貼付）、論文リストとこれまでの研究概要（A4判1枚）、主要論文の別刷、今後の抱負（A4判1枚）、推薦者（2名）の名前と連絡先

応募締切：2002年6月8日（土）

採用時期：2002年10月1日以降のできるだけ早い時期

書類送付・問合せ先：〒305-0074 茨城県つくば市高野台3-1-1

理化学研究所筑波研究所分子遺伝学研究室 石井俊輔

Tel. 0298-36-9031 FAX 0298-36-9030

E-mail: sishii@rtc.riken.go.jp

<http://rtcweb.rtc.riken.go.jp/lab/mg/mg.html>



公募

理化学研究所 和光本所 細胞核機能研究室 研究員

研究内容：当研究室では、細胞核を中心とした細胞内情報のネットワークと、細胞核の機能的構造構築を分子レベルで解明していく。細胞内情報のネットワークの基盤となる核・細胞質間分子輸送や、細胞核の機能的構造構築の基盤となる核構造の解析を、分子細胞生物学的手法を中心に推進する。生化学、分子遺伝学、イメージングの技法を適時とりいれながら、解析の多角的アプローチを実現する。得られた知見から、多細胞生物がもつ核-細胞質間輸送経路の多様性の生理的意義、流通の制御機構、または細胞核の機能的構造構築の理解へと結びつけるための分子の基盤をつくる。

応募資格：核・細胞質間分子輸送や細胞核の構造と機能に対して

十分な知識と研究経験を持ち、かつ分子細胞生物学的手法に熟練した者が望ましい。博士号を取得後、1年以上のポストドクまたは助手の経験を有する者

提出書類：履歴書、研究業績リスト、主要論文の別刷（3部以内、コピー可）、これまでの研究業績（800字程度）と採用後の抱負（200字程度）、推薦書または所見を求められる方の連絡先

応募締切：6月10日

着任時期：平成14年10月1日以降

連絡先：〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1

理化学研究所細胞核機能研究室 主任研究員 今本尚子

E-mail: nimamoto@postman.riken.go.jp

●society

日本細胞生物学会・日本発生生物学会 合同大会

日時：2002年5月21日(火)~23日(木)

会場：パシフィコ横浜

細胞生物学と発生生物学の両分野から、最先端のシンポジウム、ワークショップ、ポスター発表などを行ないます。

合同シンポジウム

Morphogenetic regulation of cell adhesion and movement by E-cadherin dynamics

オーガナイザー：永淵昭良(熊本大)・楠見明弘(名大院理) 発生生物学と細胞生物学の接点：発生における細胞増殖制御

オーガナイザー：竹内 隆(三菱生命研)・岸本健雄(東工大院) 細胞骨格のダイナミズムに支配される形態形成

オーガナイザー：貝淵弘三(名大)・高橋淑子(奈良先端大)

非対称な細胞分裂と運命決定

オーガナイザー：松崎文雄(東北大・理研)

参加費：一般8,500円、学生5,000円

懇親会費：一般8,000円、学生5,000円(22日)

問合せ先：(細胞大会委員長)東京大学大学院総合文化研究科

馬淵一誠 Tel. 03-5454-6630

<http://www.nacos.com/jsdb/jsdb05.html>

(発生大会委員長)東京都立大学大学院理学研究科

八杉貞雄 Tel. 0426-77-2572

<http://edpex104.bcasj.or.jp/jsdb2002/index.htm>