

糖転移酵素の膜貫通領域判別

生体内のほとんどのタンパク質は、糖転移酵素による糖鎖修飾を受けている。タンパク質の機能スイッチのON・OFFや細胞内局在の変化など、個々のタンパク質の機能は糖鎖修飾の有無やタイプに大きく左右されるが、表現型にも大きな影響を及ぼしている。例えば、神経障害をもたらす糖鎖欠損糖タンパク質症候群や、赤血球膜に異常をきたす遺伝性貧血性疾患などの重篤な病気をきたす遺伝性疾患などの重篤な病気も、糖転移酵素の変異や機能失活が原因といわれている。そのような理由で、生物学的にも医学的見地からも、糖転移酵素の同定や分類に関する研究が盛んに行われている。そこで、ヒトゲノムに潜む未知の糖転移酵素を計算機により見つけ出す方法の開発が求められている。

ヒトゲノムORF(タンパク質の配列)から有用な遺伝子を見つける一般的な方法には配列相同性検索があるが、糖転移酵素同士の配列相同性は意外に低く、新規の糖転移酵素を見出すには限界がある。一方、糖転移酵素が細胞内小器官であるゴルジ体に存在する膜タンパク質であるという情報をもとに、細胞内局在予測の手法でゴルジ体局在と予測される膜タンパク質を糖転移酵素の候補とする方法も考えられる。しかしながら、はっきりとした移行シグナルやモチーフが存在しないゴルジ体への局在予測は、非常に優秀といわれている既存の局在予測ツールを用いても困難である。そのような理由で、我々は糖転移酵素のゴルジ膜貫通領域の特徴を抽出し、独自の糖転移酵素判別方法

の開発を行った。

糖転移酵素はゴルジ体の膜を貫通するヘリックスを1本だけ持ったII型の膜タンパク質という特徴を持っているため、我々は糖転移酵素とトポロジーが似ているタンパク質群(細胞膜上に局在するII型膜タンパク質・シグナルペプチド領域を持つタンパク質、図1)の膜貫通領域と比較して物理化学的な特徴を抽出し、糖転移酵素の膜貫通領域を判別するアルゴリズムを開発した。まず、これらタンパク質のN末端部分におけるアミノ酸配列の平均疎水性値(図2)が最も高い位置を基準にアラインメントを行い、アラインメント位置に特異的なアミノ酸出現頻度からマトリックスを求めた。この位置特異的なマトリックスを利用して積算スコアを算出し、糖転移酵素を判別(図3)するという流れである。

当研究センターでは、本アルゴリズムのほかに、遺伝子予測や配列プロファイル比較の研究者による各々のシステム¹⁾²⁾を糖転移酵素判別向けに改良して組み合わせ、実際にヒトの全ゲノムORFから糖転移酵素を網羅的に発見するプロジェクトに取り組んでいるが、新規と思われる糖転移酵素も見出されつつある。こうして集められた糖転移酵素の機能解析や分類が精力的に進められることにより、多くのタンパク質の機能を司る糖鎖修飾のメカニズムへの理解につながる事が期待される。

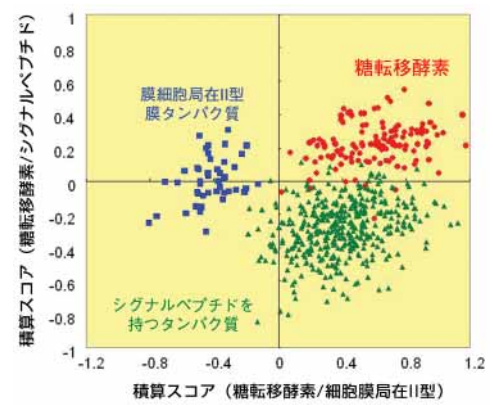
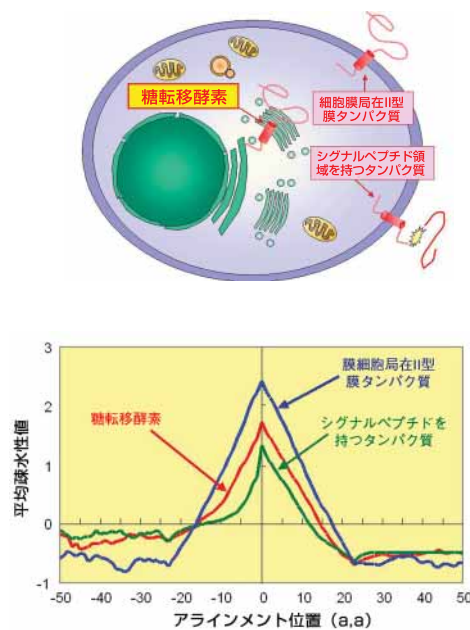


図1 (左上) ゴルジ装置膜に局在する糖転移酵素、およびトポロジーの似たタンパク質
 図2 (左下) アミノ酸配列の疎水性プロファイル
 図3 (右上) アラインメント位置特異的なマトリックスから求められた積算スコアの分布



むかい ゆり
 向井有理
 yuri-mukai@aist.go.jp
 生命情報科学研究センター

関連情報

- 共同研究者：広川貴次, 富井健太郎, 浅井潔, 秋山泰, 諏訪牧子 (生命情報科学研究センター) .
- 1) 浅井潔: AIST Today, Vol. 3, No. 1, 16 (2003).
- 2) 富井健太郎: AIST Today, Vol. 3, No. 5, 19 (2003).