



5 生物ゲノムの 機能予測を目指して

梅山 秀明

北里大学薬学部生物分子設計学教室
umeyamah@pharm.kitasato-u.ac.jp

海老沢 計慶

北里大学薬学部生物分子設計学教室
ebisawak@pharm.kitasato-u.ac.jp

タンパク質の3次元構造を1次元配列（アミノ酸配列）から推測する技術の1つに、ホモロジーモデリング法があり、創薬の観点から注目されている。また、タンパク質の構造予測を競う国際コンテストに相当するCASPも盛んである。ここでは、生物ゲノムの機能予測を目指した取り組みを、配列解析やタンパク質モデリングによる研究の流れの中に位置付けて解説する。その際、アミノ酸配列のアライメントなど、タンパク質モデリングにおいて基本的かつ重要なキーワードを説明するとともに、モデリングに有用なデータベースのWebサイトなども紹介した。また、ホモロジーモデリング法の基本的な流れと筆者らが開発したタンパク質自動モデリングシステム（FAMS）の特徴を説明するとともに、大腸菌と枯草菌ゲノムの遺伝子産物を大量にモデリングする際の技術論や評価方法、またタンパク質モデリングの国際コンテストであるCASPについて、周辺的话题を解説する。

ゲノム創薬に寄せられる期待

近年、大規模な塩基配列の決定技術や情報処理技術が向上したことにより、微生物のみならず、種々の真核細胞ゲノムで、次々と遺伝子配列が決定され、公共データベース（たとえばhttp://www.genome.ad.jp/kegg/catalog/org_list.htmlなど）に登録されるに至った。また、2001年2月には、国際チームによるヒトゲノムのドラフトシーケンスの解読が終わり、人類は遺伝子レベルで生命の仕組みを解く鍵を手に入れたといえる（それらの成果は、<http://hgrep.ims.u-tokyo.ac.jp> で容易

に閲覧できる）。

つまり、ヒトゲノムの全体像と特色が明らかになったことで、今後は、生活習慣病の遺伝子の同定や医薬品開発につながる研究などが加速化することが予想され、たとえば、「発症する以前に病気を防ぐ医療」や「薬に対する個人差を考えたオーダーメイド医療」など、“夢のような医療”も含めて、今やゲノム創薬には数多くの期待が寄せられている。毎日新聞の企画特集「新世紀の挑戦（01.9.8）」には、「ゲノムの今」が一般読者向けに紹介され、たとえば1日に20万種類もの薬の候補物質をテストできるハイスループットスクリーニング技術をもつ企業の研究所の例やたった4カ月で肥満症と糖尿病の薬の候補物質を発見した例など、そう遠く

生物ゲノムの遺伝子 (DNA) の解読 → (cDNAの同定) → タンパク質に翻訳される ORF の決定
 → PIR や SWISS-PROT などのアミノ酸配列データベースを用いた機能推定 (同定)
 → PDB などのタンパク質立体構造データベースを用いた参照タンパク質の検索
 → ORF と参照タンパク質のアミノ酸配列間アライメントに基づくホモロジーモデリング

図-1 生物ゲノムの構造・機能予測の一般的な流れ

ない将来に、医療面での量的・質的な向上を予感させる記事が掲載されていた。また、そうした企業はゲノム創薬に数千億円単位の研究資金を投じることで、医薬品開発のスピードアップを図っているという。特集ではこのような状況を「企業レベルでは国を超えた連携と競争が、まだ続きそうだ」と結んでいるが、本稿では、筆者らが国立遺伝学研究所 (西川教授) をはじめ、日本の企業数社 (味の素、東レ、三菱化学、日本電気、三井情報開発) と連携して、こうしたゲノム情報からタンパク質の構造情報を予測するための方法論を検討した例¹⁾とその方法論のベースになっているソフトを使って、タンパク質の構造予測の国際的な評価会議 (CASP4 および CAFASP2) に参加した結果²⁾について紹介したい。なお、前者は平成 11 年度に NEDO (新エネルギー・産業技術総合開発機構) プロジェクトの一環として行ったものである。

生物ゲノムの遺伝子産物 (タンパク質) の機能推定について

遺伝子の解読が完了した後の重要な課題の 1 つは、遺伝子産物であるタンパク質分子の 3 次元的な立体構造の決定と生物学的機能の解明である。しかしながら、生物ゲノムの遺伝子総数は、大腸菌のように小規模のもので約 4 千種、ヒトに至っては約 38,000 種と推定されており、それらすべての遺伝子産物の構造と機能を遺伝学/生化学の実験研究のみで解明することは不可能に近い。そこで通常は、コンピュータと既存の各種データベースを利用して、構造予測や機能推定を行うが、ここでは生物ゲノムを対象にした構造・機能予測の一般的な流れを解説する (図-1 参照)。

まず真核生物の遺伝子 (DNA) では、タンパク質に翻訳される領域 (エキソン) とそうでない領域 (イントロン) があるため、通常は遺伝子産物 (タンパク質) に翻

訳される部分だけを cDNA として同定する。DNA からタンパク質へと情報が伝達される仕組みについては、本特集の森下先生の記事に詳しく解説されているので、ぜひそちらをお読みいただきたい。cDNA をアミノ酸配列に直したものは、実際にタンパク質となる配列に対応するという意味で、Open Reading Frame (ORF) と呼ばれている。なお、原核生物ではイントロンがないため、DNA から直接 ORF が作られる。たとえば、日本 DNA データバンク (DDBJ: DNA Data Bank of Japan) の Web サイト (<http://www.ddbj.nig.ac.jp/Welcomes.html>) を閲覧すると、ゲノム解析という項目の下に GIB (微生物・ゲノムブラウザ) というサイトがあり、バクテリアであれば 49 種類の生物ゲノムについて解析結果を表示できる。試みに大腸菌ゲノム (*Escherichia coli* K-12 W3110) のサイトから ORF_Name_Search により全検索を行うと、4,863 種類の全 ORF について、個々の名称 (thrA など、遺伝子名と ORF 名は共通) や遺伝子配列、アミノ酸配列を見ることができるとともに、product として遺伝子産物の性質が記載されている場合もある。逆に、研究者が新たに ORF を決定した場合には、DDBJ の中のデータベース検索という機能を利用して、その ORF と類似のアミノ酸配列を持つ機能既知のタンパク質を検索することで、ORF の機能を推定したり、同一配列のものがあれば機能を同定することができる。この場合、検索の対象データベースとしては、PIR (<http://www-nbrf.georgetown.edu/pir>) や SWISS-PROT (<http://kr.expasy.org/sprot>) 等のアミノ酸配列データベースを用いるとよい。2001 年 10 月現在、PIR には約 23 万件、SWISS-PROT には約 10 万件の配列が登録されており、完全に新規なタンパク質でない限り、何らかの相同配列を見つけることができるであろう。ただし、ここでは ORF の立体構造に関する情報は得られず、推定された機能を最終的に創薬に結び付けるためには、さらに Protein Data Bank: PDB (<http://www.rcsb.org/pdb>)

$$\text{ホモロジー (\%)} = \frac{\text{同一残基数}}{\text{同一残基数} + \text{置換残基数} + (\text{挿入残基数か欠損残基数の小さい方})} \times 100 \cdots \cdots \text{式 (1)}$$

配列 A TIWA----VSGDSVQN **HIDK** ADVLLLGP
 ::| :::|| ||:||||
 配列 B IIEA**FPET**LAGEKGQN----ADVLLGP

図-2 licBの部分配列と配列Bのアライメント

等のタンパク質立体構造データベースに対して検索を行い、ORFに関する構造情報を得ることが不可欠である。PDBには現在、約14,000件のタンパク質分子の立体構造（3次元座標）がそのアミノ酸配列とともに登録されている。

ここでは以下、枯草菌ゲノム由来のlicBというORFの部分配列を例に、配列相同性検索の仕組みやアライメントという概念、検索ソフトの種類と特徴など、タンパク質モデリングを行う上で大切な操作や考え方を解説する（アライメントについては森下先生の記事にも解説があるので参照されたい）。

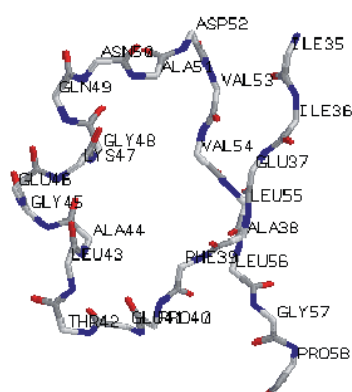
まず、アミノ酸配列どうしの相同性（ホモロジー）を式（1）で定義する（定義式は検索ソフトによって多少異なることがある。また、式中の残基とはタンパク質を構成する各アミノ酸単位のこと）。

たとえば、図-2の配列AはlicB配列の一部であるが、配列Bとのホモロジーは同一残基数（|で示される数）が12、置換残基数（:で示される数）が8、挿入残基数（配列Aで-の数）が4、欠損残基数（配列Bで-の数）が4なので50%となる（-はギャップと呼ぶ）。このように2つの配列間で各残基がどの残基と対応しているか、もしくはギャップとなっているかを記述した結果をアライメントと呼び、ホモロジーの値はアライメントに依存する。

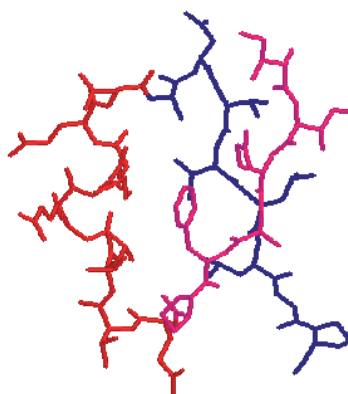
配列相同性検索とは、ある配列に対して、あらかじめユーザが指定した値以上のホモロジーを持つ配列群を配列データベースの中から検索する操作のことであり、配列は遺伝子配列でもアミノ酸配列でもよいが、ここではアミノ酸配列に限って説明する。一般にアライメントの作成アルゴリズムは検索ソフトにより異なるため、アライメントから計算されるホモロジー値が異なることで、同じORFに対する検索結果が検索ソフトにより異なることがある。このような場合、検索すべきホモロジー値の下限を下げることで、検索されてくる配列群が同じになる場合もあれば、検索ソフトによるアライメントの違いが大きくて、検索結果が本質的に異なる場合もある。したがって、配列相同性検索を行う場合には、検索ソフトの特徴をよく理解した上で使う必要がある。なお、よく用いられる検索ソフトとしては、FASTAやPSI-BLAST、LIBRAなどがある。それぞれの一般的な特徴を簡単にいうと、FASTAでは比較的長く配列相同性を示すものを高速に検索することが可能であり、PSI-BLASTでは局所的に高い相同性を有するものを繰り返し検索することができる。LIBRAでは構造をプローブにした検索を行うことができ、FASTAやPSI-BLASTと本質的に異なるので、それらとの併用で効果的な結果を得る場合がある。

アライメントは相同性検索の結果を左右するという以外に、ホモロジーモデリングのいわば設計図となるという意味で特に重要なので、この点をさらに詳しく解説しよう。図-2の配列Bは、実はPDBを対象に検索した結果、見出された1IIBというIDを持つphosphotransferaseの部分配列（ILE35～PRO58）であり、図-3にはこの部分に対応する立体構造を示した。

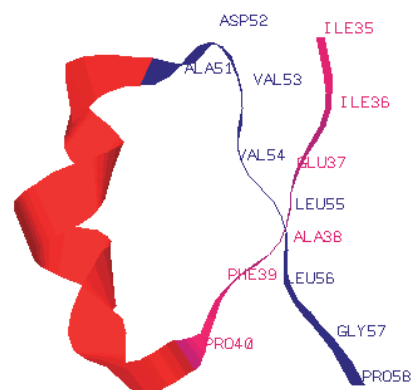
一般にホモロジーモデリングとは、相同性検索で見出された立体構造既知のタンパク質（参照タンパク質という）を利用して、立体構造未知のタンパク質（ORF）をモデリングすることと定義でき、ORFの各アミノ酸残基の座標はアライメント上で対応する参照タンパク質の同一残基や置換残基の座標を利用して発生させる。



(a) 主鎖原子のみ表示した場合
(N-Ca-C=O) の繰り返しでタンパク質の
骨格が形成される。



(b) 側鎖原子を含めて表示した場合
ILE35-PRO40, GLU41-ASN50,
ALA51-PRO58の3領域で色分けした。



(c) 2次構造を模式的に表示した場合
中央のαヘリックスを挟んでシートが
ある。

図3 1IIBの部分配列に対応する立体構造

licBの場合には、図2のアライメントからTIWAの座標はIIEAから作り、VSGDSVQNの座標はLAGEKGNから作るが、途中、網掛けをしたFPETの4残基は不要なので参照タンパク質から削除する。一方、HIDKの4残基は参照タンパク質にはないので、あらかじめ用意してあるセグメントデータベースから適切なものを検索して、参照タンパク質のASN50とALA51の間に挿入するのである。当然、残基の削除や挿入を行った後は構造が歪むので、構造最適化計算を行うが、アライメント上での残基欠損や残基挿入の位置が不適切だと、最適化計算によっても構造の歪みが解消できず良いモデルが得られない。この点を1IIBについて調べてみると、図3に示したように、FPETの4残基はちょうどタンパク質の最初のシート(ILE35-PRO40)と中央のαヘリックス(GLU41-ASN50)の境界に位置し、HIDKが挿入されるべき位置は、αヘリックス(GLU41-ASN50)と次のシート(ALA51-PRO58)の境界に位置していることが分かる。シートやαヘリックスはタンパク質の2次構造と呼ばれ、タンパク質の安定化に寄与している部分構造である。したがって、残基の削除や挿入がタンパク質の2次構造の内部に位置することは一般的に不適切であり、境界に位置する方が好ましい。1IIBの場合には、上で調べた通り問題がないことが分かったが、アライメントは配列どうしの比較から作られるため、一般には構造的な整合性を考慮しておらず、参照タンパク質の

2次構造情報などを利用して修正した方がよい場合もあり、修正アルゴリズムの開発はホモロジーモデリングにおける重要な課題の1つである。以上のようにして、ORFの立体構造をモデリングすることができれば、活性部位周辺の構造変化の有無や残基置換の影響を調べることも可能となるので、ORFの機能予測に具体的な示唆を得ることができる。なお、従来はORFとのホモロジーが30%以上のものを参照タンパク質として選択することが多かったが、後で述べるように最近ではアライメント技術の進歩に伴い、e-valueを基準に参照タンパク質を選択する方が標準的である。ここでe-valueとは、簡単にいえばアライメントの一致の度合いが単なる偶然よりどれだけ強いを示す指標であり、小さいほどよい。

タンパク質のホモロジー モデリング法について

相同性検索により立体構造既知の参照タンパク質が見出され得る場合、ホモロジーモデリング法は現在、最も有力な立体構造予測法であり、そのためのプログラムとしては、筆者らが開発したタンパク質自動モデリングシステムFAMS³⁾ (Full Automatic Modeling System, <http://physchem.pharm.kitasato-u.ac.jp>)のほか、Swiss-Model⁴⁾, CPHmodels⁵⁾, SAM-T98⁶⁾, MODELLER⁷⁾など

がある。ここではまず、ホモロジーモデリング法の基本的な流れを解説し、次いで、モデル生物（大腸菌および枯草菌）を対象としたFAMSによる大規模モデリングの結果¹⁾について述べる。

(1) ホモロジーモデリング法の基本的な流れ

ホモロジーモデリング法は、主に次の4つのステップよりなる計算科学的手法である。

- ①相同性検索により、ORFに対する参照タンパク質とアライメントを取得する（既述）。
- ②アライメントにおける、ORFと参照タンパク質間のアミノ酸ごとの対応関係に基づき、参照タンパク質の3次元座標からORF配列上のアミノ酸の3次元座標を作成する。
- ③ORF配列側に対応するアミノ酸が存在しない場合には、参照タンパク質側のその位置のアミノ酸座標は用いず、逆に、参照タンパク質側に対応するアミノ酸が存在しない場合には、その位置のORF配列上のアミノ酸座標は、あらかじめ用意しておいたタンパク質断片座標データベースから適切なものを検索して作成する。
- ④②および③によるタンパク質座標の構築では、アミノ酸残基間に構造的に不適切な隙間や衝突や歪みが生じることがあるので、エネルギー極小化計算により、これらの構造的な歪みを解消する。モデリングソフトによっては、構造的な歪みの解消をスムーズに行うため、②～④の計算および検索処理をタンパク質全原子に対して同時に行うのではなく、段階的に行うものもある。すなわち、まずタンパク質の骨格を形成する α 炭素原子について行い、次いで α 炭素原子を含む主鎖原子について行い、最後に側鎖原子を含むタンパク質原子全体について行う。以上により、ORFに対する立体構造モデルを構築することができる。詳しくは参考文献3)～7)を参照されたい。

(2) FAMSによる大腸菌および枯草菌ゲノムを対象とした大規模モデリング

生物ゲノムのモデリングでは、数千から数万個のタンパク質を扱うことになるので、モデリング過程の自動化は必須であり、かつ多種多様なORFをモデリングすることになるため、例外的なケースが生じることが十分想定される。こうした例外をすべてクリアするため

には、モデリングが自動的に何度でも繰り返せること、さらにプログラムの修正や追加が容易であることが必要であり、FAMSはまさにそうした要請に応える特徴を備えている。最初に述べたように、このプロジェクトではゲノム情報に基づく大規模モデリングの方法論を検討するとともに、最終的に、全遺伝子産物に対する配列情報解析や2次構造予測の結果、ならびに従来よりも広範囲にわたる（ホモロジー30%以下も含む）モデル構造を含む大規模データベース（FAMSBASE）を構築することを目標とした。

a) アミノ酸配列データの準備

大腸菌と枯草菌ゲノムの各ORFは、ともにDDBJ/EMBL/GenBankから取得した。ORFの総数は大腸菌では4,289個、枯草菌では4,100個であった。また、配列相同性検索には、FASTAとPSI-BLASTをとともに利用した。

b) 参照タンパク質の選択基準

従来、モデリングの鋳型となる参照タンパク質の選択には、アミノ酸配列間のホモロジーを基準とすることが多かったが、ホモロジーが30%未満になると参照構造の選択自体の間違いや配列間アライメントの信頼性の低下など、問題が生じることが経験的に分かってきた。そこで、今回の大規模モデリングにおいては、①FASTAによる検索で、 $e\text{-value} < 0.001$ である部分をモデリング領域とすること、②ただし、ホモロジーが30%未満の場合は、アライメントの信頼性が下がるため、FASTAによるアライメントのほかに、PSI-BLAST検索により得られたアライメントもモデリングに使用することとした。なお、ホモロジーが30%未満の場合は特に配列間の相同性だけではなく立体構造の類似性も考慮して、側鎖構築用の参照タンパク質を複数選択してモデリングに用いた。

c) モデリング結果の評価方法

タンパク質のモデル構造の妥当性を評価することは重要な問題である。ここでは、遺伝研で開発された3D-1D法プログラムLIBRAを用いて、モデル構造ごとに標準化スコアを計算した。タンパク質は図-3に示したように、 α ヘリックスやシートなどが組み合わさって、立体的なフォールディング（折りたたみ構造）を形成しているが、標準化スコアとは、このフォールディングの妥当性を評価する1つの指標になるものと考えられ、負で大きい値ほどよい。

大腸菌	モデル 件数	標準化スコア	
		平均値	標準偏差
100～90%	236	-0.418	0.115
90～70%	15	-0.375	0.204
70～50%	62	-0.313	0.217
50～30%	328	-0.275	0.163
30%～(FASTA)	315	-0.171	0.157
(PSI-BLAST)	299	-0.178	0.164

枯草菌	モデル 件数	標準化スコア	
		平均値	標準偏差
100～90%	27	-0.391	0.120
90～70%	33	-0.367	0.167
70～50%	90	-0.386	0.098
50～30%	385	-0.302	0.128
30%～(FASTA)	288	-0.191	0.116
(PSI-BLAST)	291	-0.195	0.131

表-1 モデリング件数とLIBRAによる構造評価の結果

d) 大腸菌および枯草菌モデリングの結果

表-1には、ORFと参照タンパク質間のホモロジーの階層ごとに、モデリング件数と標準化スコアの平均値および標準偏差を示した。この表からは大腸菌・枯草菌ともに、モデリングした構造のほぼ1/3が30%以下の低ホモロジーであることが分かる。つまり、生物ゲノムのモデルデータベースの質は、ホモロジーが低い場合のモデリング精度に大きく左右されることを意味している。

また、標準化スコアの結果からは、①一般にホモロジーが高いほどスコアの平均値は良いこと、②生物種間で比較した場合でも、ホモロジーの階層ごとの平均値がほぼよく対応していること、③したがって、このスコアは構造評価の一般的な基準として役立ち得ること、④ホモロジー30%以下では、大腸菌・枯草菌いずれの場合も若干ではあるが、PSI-BLASTによるアライメントを用いたモデルの方がスコアが良いことなどが明らかとなった。なお、標準化スコアは-0.3程度であれば、立体構造的に妥当なモデルとしてよいようである。

e) 公開データベース (FAMSBASE) の作成

以上、生物ゲノムを対象とした大規模モデリングの例を述べてきたが、我々はこれらの成果をデータベース化し、公開用のシステムとしてFAMSBASE (<http://famsbase.bio.nagoya-u.ac.jp/famsbase>) を作成した。現在、大腸菌と枯草菌の閲覧は制限されているが、らん藻 (Synechocystis) ゲノムについては一般公開しているので、ご興味のある方はぜひ一度見ていただきたい。デフォルト画面でsearchをクリックすれば、3,167種類のORFについて、配列情報解析の結果や、参照タンパク質があるものについては配列間のアライメントとモデル構造などが閲覧できる。

タンパク質モデリングの 評価会議について

本稿では最後に、タンパク質モデリングの国際的な評価会議であるCASP (Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction) について述べておく。この会議は1994年から2年に1度開催され、2000年度のCASP4では、米国のLawrence Livermore National Laboratoryに所属するK. FidelisとA. ZemlaおよびMaryland大学のJ. Moult、英国SangerセンターのT. Hubbardらが中心となって開催され、筆者らが参加したホモロジーモデリング部門には世界から77グループの参加があった。ここでは、近く立体構造が実験的に決定されることになっているタンパク質のアミノ酸配列が共通に与えられ、参加者は一定期日までにモデルを作成し、開催者に提出しなければならない。最終的にCASP4では、43種類の予測ターゲットが与えられ、筆者らはそのうち、有意な参照タンパク質を選択できた25種類 (検出率58%) について、モデル構造を提出した。手法的にはすでに述べた通り、まずPSI-BLASTで参照タンパク質をPDBから検索し、そこで得られたアライメントに基づいてFAMSによるモデリングを行い、得られたモデル構造の活性部位などを調べた上、必要ならばアライメントを再修正してモデリングを行うという作業を繰り返した。

予測結果の評価会議は一昨年12月米国アシロマで開催され、構造予測に関する技術や方法論が議論されるとともに、全参加グループのモデリング結果を開催者が解析した分厚い資料が配布された。この資料からは、他の参加グループも筆者らとほぼ同様のモデリングフ

ローを用いていたこと、異なる点としては、1) 相同性検索ソフトの種類、2) アライメントの作成アルゴリズム、3) モデリングプログラム本体(タンパク質の断片データベースの作り方などが当然異なっている)などが指摘された。以下、今回のCASP4のホモロジーモデリング部門における評価基準や結果²⁾について紹介する。なお、過去3回までのCASPについては、CASPのWebサイト (<http://PredictionCenter.llnl.gov>) またはPROTEINSの特別号⁸⁾に詳細が記載されている。

(1) モデル構造の評価基準と総合順位

モデル構造の評価には、①生物学的に重要な領域における全原子のrms、②全原子のrms、③C α 原子のrms、④構造アライメントによる残基一致度、⑤GDT (Global Distance Test:モデルと正解構造を重ね合わせ、n Å以内にある最大残基数の和、n=1,2,4,8)による評価、⑥ループ領域のGDT評価+側鎖の χ_1 、 χ_2 精度の6種類の基準が用いられた。

CASP4の主催者が評価軸をこのように複数設定したのは、モデリングソフト固有の特徴や方法論の違いによる優劣を多角的に視覚化することで、各参加者が次に何を目標すべきかを指摘しやすくするためであろう。CASPは本来このようにモデリングの優劣を競うというよりは、原因と結果の相関を分析することで、モデリング法自身の発展すべき姿を参加者全員が討議する場と位置付けられている。なお、参考までにFAMSモデルの総合評価は、①～⑥の合計では11位であったが、活性部位の精度を最もよく表すと考えられる①+②の合計では6位であり、モデリング法の特徴が良い形で結果に結びついたと解釈できる。

(2) FAMSによるモデリング法の技術課題について

図-4は、FAMSモデルと1位モデルで、X線構造(正解構造)とのrmsd (Å)を比較した結果である。この結果からは、参照タンパク質のホモロジーが約20%以上あれば、両者のrmsdには大きな差がないこと、つまりモデルの出来にはほとんど差がないことが分かった。ただし、たとえば、ホモ

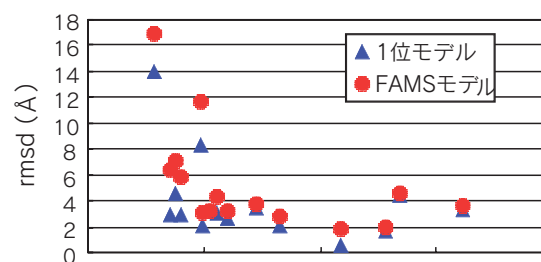


図-4 FAMSモデルと1位モデルのrmsdの比較

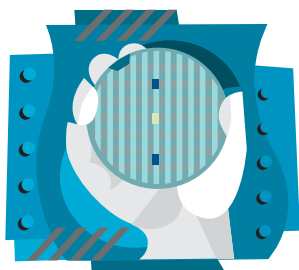
ロジー51.4%のモデルでは、1位とのrmsd差はわずか0.3 Åであるのに、FAMSモデルのrmsd順位は10位まで下がる。つまり、ホモロジーが比較的高い場合には、世界のトップレベルと比べてもモデリング技術はかなり均衡している一方で、ホモロジーが20%を切るとrmsd自体も大きくなり差も開く傾向があることが分かった。

今回、CASP4へ参加したことで筆者らは、最先端のモデリング技術の現状を把握する機会を得るとともに、今後のプログラム開発の課題や方向性を考える上で大変参考になった。すなわち、図-4の結果が示すように、FAMSを含め現在のモデリング法の最も重要な課題の1つは低ホモロジー領域のモデリング技術の開発であり、FAMSに関してはまだまだ改良の余地があることなど、種々有益な情報を得ることができた。具体的には参照タンパク質の選別システムとアライメントの修正方法に関して、世界のトップクラスの手法に学ぶ点があることが分かった。現在、これらの解析結果をもとに、次回のCASP5に向けプログラムを改良中である。

参考文献

- 1) 海老沢計慶, 岩館満雄, 梅山秀明ら: 第28回 構造活性相関シンポジウム, 要旨, pp.222-225 (2000).
- 2) 梅山秀明, 海老沢計慶, 岩館満雄ら: 第1回日本蛋白質科学会年会, 要旨, p.66 (2001).
- 3) Ogata, K. and Uneyama, H.: An Automatic Homology Modeling Method Consisting of Database Searches and Simulated Annealing, J. Mol. Graphics Mod. 18, pp.258-272 (2000).
- 4) Peitsch, MC.: Biochem. Soc. Trans. 24, pp.74-79 (1996).
- 5) Lund, O., Frimand, K., Gorodkin, J., Bohr, H., Bohr, J., Hansen, J. and Brunak, S.: Protein Engineering, 10, pp.1241-1248 (1997).
- 6) Park, J., Karplus, K., Barrett, C., Hughey, R., Haussler, D., Hubbard, T. and Chothia, C.: JMB 284 (4), pp.1201-1210 (1998).
- 7) Sali, A., Potterton, L., Yuan, F., van Vlijmen, H. and Karplus, M.: Proteins, 23, pp.318-326 (1995).
- 8) Proteins 23 (5), 1995; Suppl 1, 1997; Suppl 3, 1999.

(平成13年11月14日受付)



—
—
—

—
—