

論文内容の要旨

博士論文題目 構造エレメントに基づくタンパク質の分子設計指針

(Guidelines for molecular design of proteins based on structure elements)

氏名 高瀬 安迪

(論文内容の要旨)

本論文では、タンパク質の構造を規定する部品であると推定されている構造エレメントに着目し、構造エレメントの予測法の開発、また、構造エレメント間コンタクトおよび構造エレメントの保存性の解析を行ない、構造エレメントに基づく分子設計指針の提案を行なっている。

第一章では、これまでに報告されてきたタンパク質の構造単位、および、タンパク質の設計法についての説明がなされ、構造の基本単位に基づく新たな構造設計指針の必要性を示している。構造の基本単位の候補の一つである構造エレメントに着目し、構造エレメントの予測法の開発、また、予測した構造エレメントを用い、分子進化学的解析による保存性の検証を目的とすることが述べられている。

第二章では、構造エレメントの予測法の開発を行なっている。予測に際し、タンパク質分子内の残基間コンタクトに着目し、各残基が形成するコンタクトを Contact volume (CV) という指標を導入することで定量化している。アミノ酸配列上で CV プロファイルと構造エレメントを比較したところ、CV の大きな領域が構造エレメントとよく一致することが明らかになった。これにより CV プロファイルを元にした構造エレメントの予測が可能であることを明らかにした。また、構造エレメント同士は大きな CV を有するコンタクトを形成し、お互いに選択的にかみ合うことで構造を形成することが示された。

第三章では、第二章で開発された CV 計算による構造エレメントの予測法を用い、TIM バレルファミリーのタンパク質について構造エレメントの予測、および保存性の解析を行なっている。その結果、ファミリー全体で保存されている構造エレメント、および系統樹上で近縁のタンパク質のみで保存されている追加の構造エレメントの存在が明らかになった。また、追加の構造エレメントは柔らかな機能部位の構造を獲得するために、進化の過程で付加されたと考察している。

第四章では、上記の結果をまとめるとともに、天然タンパク質の従う分子設計指針について考察している。また、この考察に基づき構造エレメントに基づく分子設計指針を提案し、柔らかな機能部位を有するタンパク質の設計法を示している。

以上のように、本論文では構造エレメントが構造をいかに規定するのかを初めて明らかにするとともに、構造エレメントに基づく新たな分子設計指針を提案した。

(論文審査結果の要旨)

本論文において、高瀬 安迪氏はタンパク質の構造を規定する部品であると推定されている構造エレメントに着目し、構造エレメントの予測法の開発、また、構造エレメント間コンタクトおよび構造エレメントの保存性の解析を行ない、構造エレメントに基づく分子設計指針の提案を行なっている。

第一章では、これまでに報告されてきたタンパク質の構造単位、および、タンパク質の設計法についての説明がなされ、構造の基本単位に基づく新たな構造設計指針の必要性を示している。構造の基本単位の候補の一つである構造エレメントに着目し、構造エレメントの予測法の開発、また、予測した構造エレメントを用い、分子進化学的解析による保存性の検証を目的とすることが述べられている。

第二章では、構造エレメントの予測法の開発を行なっている。予測に際し、タンパク質分子内の残基間コンタクトに着目し、各残基が形成するコンタクトを Contact volume (CV) という指標を導入することで定量化している。アミノ酸配列上で CV プロファイルと構造エレメントを比較したところ、CV の大きな領域が構造エレメントとよく一致することが明らかになった。これにより CV プロファイルを基にした構造エレメントの予測が可能であることを明らかにした。また、構造エレメント同士は大きな CV を有するコンタクトを形成し、お互いに選択的にかみ合うことで構造を形成することが示された。

第三章では、第二章で開発された CV 計算による構造エレメントの予測法を用い、TIM バレルファミリーのタンパク質について構造エレメントの予測、および保存性の解析を行なっている。その結果、ファミリー全体で保存されている構造エレメント、および系統樹上で近縁のタンパク質のみで保存されている追加の構造エレメントの存在が明らかになった。また、追加の構造エレメントは柔らかな機能部位の構造を獲得するために、進化の過程で付加されたと考察している。

第四章では、上記の結果をまとめるとともに、天然タンパク質の従う分子設計指針について考察している。また、この考察に基づき構造エレメントに基づく分子設計指針を提案し、柔らかな機能部位を有するタンパク質の設計法を示している。

以上のように、本論文では構造エレメントが構造をいかに規定するのかを初めて明らかにするとともに、構造エレメントに基づく新たな分子設計指針を提案している。構造の基本単位に基づく分子設計指針を初めて示した本論文は学術的に価値がある。

よって、審査委員一同は本論文が博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認めた。