

学位論文審査の要旨

学位申請者	柴田 眞侑 ライフサイエンス専攻2021年度生	論文題目	Computational analyses on conformational dynamics of two-component regulatory system and NADH:ubiquinone oxidoreductase
審査委員	主査: 由良 敬 教授	インター ネット 公表	学位論文の全文公表の可否: 否
	副査: 近藤 るみ 准教授		「否」の場合の理由
	副査: 千葉 和義 教授		<input type="checkbox"/> ア. 当該論文に立体形状による表現を含む
	審査委員: 相川 京子 教授		<input type="checkbox"/> イ. 著作権や個人情報に係る制約がある
審査委員: 佐々木 元子 講師	<input type="checkbox"/> ウ. 出版刊行されている、もしくは予定されている		
学位名称	博士 (理学)		<input checked="" type="checkbox"/> エ. 学術ジャーナルへ掲載されている、もしくは予定されている
(英語名)	(Ph. D. in Computational Biology)		<input type="checkbox"/> オ. 特許の申請がある、もしくは予定されている
			※本学学位規則に基づく学位論文全文の インターネット公表について

学位論文審査・内容の要旨

本研究では、おもにバクテリアがもつ二成分情報伝達制御系タンパク質と生物全般がもつ呼吸鎖複合体タンパク質群に、タンパク質の動的構造変化と機能との関係をアミノ酸配列共進化情報から抽出する方法であるDirect Coupling Analysis (DCA)を適用し、それぞれのタンパク質ファミリーの生物学的機能がどのような構造変化に立脚しているかを明らかにする解析を行った。第1の解析では、二成分情報伝達制御系のタンパク質を対象とした。二成分情報伝達制御系ではたらくDNA結合性レスポンスレギュレーター (DNA-binding Response Regulator: DBRR) は、ふたつのドメインで構成されるシグナル伝達タンパク質であり、その単純なドメイン構成のために構造配座が少ないと考えられてきた。DBRRでは高度に保存されたN末端側ドメインがシグナル(リン酸化)を受容すると、DBRR分子全体が活性化しC末端側ドメインがDNAに結合できるようになる。両ドメインが直接相互作用することが機能制御に重要であることは示唆されてきたが、その詳細は明らかになっていなかった。本研究においてDBRRのN末端側ドメインとC末端側ドメインとの間にDCAを適用し、ドメイン間連携を実現するような新規のドメイン間残基接触を見出した。分子動力学シミュレーションおよび立体構造評価解析の結果、見出されたドメイン間残基接触により、新規の不活性型の単量体構造が形成されることが示唆された。第2の解析では、呼吸鎖複合体タンパク質群の構造の変化を担う残基間相互作用の経路を明らかにした。呼吸鎖複合体タンパク質群は膜タンパク質複合体で、酸化還元反応と連携したプロトンのくみ出しにより、好気呼吸におけるATP合成のためのプロトン濃度勾配を形成する。酸化還元反応の触媒下において、呼吸鎖複合体タンパク質群の基質となるキノンがND1サブユニットに結合すると、開状態から閉状態へ構造が変化することが立体構造解析で示唆されている。この構造変化は、ND6サブユニットの3番目のヘリックスの構造変化を伴うが、この分子機構は不明である。本研究では、キノン結合部位からND6サブユニットの3番目のヘリックスまでの構造変化経路をDCA等の技法を用いて見出した。この経路はND1からND6サブユニットに至るアミノ酸残基9~11個で形成されており、この経路を構成するアミノ酸種の直接相関データ、およびこの経路を構成するアミノ酸残基の非同義一塩基置換データからわかる変異と機能の変化とも整合することを見出した。

本論文の審査にあたり、委員会は次の点を評価した。1) 計算生物学の手法を用いて、タンパク質の新たな構造配置、とくに構造遷移の中間状態と考えることができる構造配置を見いだせたこと。2) 原核生物がもつ二成分情報伝達系タンパク質において、リン酸化による活性化制御にDNA結合ドメインが関与する可能性があることを見いだしたこと。3) 呼吸鎖複合体タンパク質群において、ユビキノンの結合がどのようにして遠隔に存在する α -ヘリックスの構造変化をもたらすのか、そのモデルを提唱できたこと。

本研究により、ゲノム情報から推定される大量のアミノ酸配列情報を利用して、タンパク質の構造ダイナミクス情報を抽出する方法の道しるべが示されたことで、バイオ・ビッグデータを理学や薬学、医学にさらに適用されていくことが期待される。本論文の一部はすでに国際学術誌(Biophysical Journal)に第一著者として掲載されており、タンパク質の一次構造データからの立体構造ダイナミクスの情報抽出方法とその解釈に関する研究として、研究者から注目されている。

以上のことから、本論文は、学位論文として十分な内容と水準を備えていると判断した。論文審査会および公開発表会においては、審査委員からの質問に対して適切な対応がなされ、最終試験において合格との結論に至った。以上をもって、本審査委員会は本論文がお茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科の学位、博士(理学)(Ph. D. in Computational Biology)を受けるのに相応しいと判断した。