

論文内容の要旨

博士論文題目 Two aspects of bioinformatics in different timescales: sampling problem on molecular dynamics simulation and perspective to the gliding mechanism of *Mycoplasma mobile*

(バイオインフォマティクスにおける異なった時間規模の2つの問題：タンパク質の分子動力学シミュレーションのサンプリング問題とマイコプラズマモービレの滑走機構の解明)

氏名 目次 正一

(論文内容の要旨)

コンピュータを用いたタンパク質の解析法としては、分子動力学 (MD) シミュレーション、配列解析などがある。本研究では分子動力学シミュレーションのサンプリング問題の解析およびタンパク質 Gli349 の配列解析の結果について報告する。

MD シミュレーションはタンパク質の動きを推測するツールの 1 つであり、さまざまな物理量を計算するためにも有用である。MD トラジェクトリからさまざまな物理量を正確に計算するためには、トラジェクトリ長が十分長くなければならないことが知られている。しかし、どれぐらいの長さであれば十分であるかについて、現在のところ評価基準が存在しない。そこで私は、さまざまな物理量の代表として、タンパク質の各振動モードの振幅を取り、正確な値へどのように収束するかを調べた。位置の二次モーメント行列の成分により表される物理量は多く存在し、また、位置の二次モーメント行列の特性を表現する固有値のおのおのが、振動モードの振幅のおのおのそのものなので、振動モードの振幅を物理量の代表ととるのは正当化できる。結果として私は、全振動モード中 95% の数を占める、高振動モードの振幅は、低振動モードの振幅の収束とは独立に、650 ピコ秒以内で誤差が 10% 以下というように、速く収束するということを発見した。また、高振動モードの存在は、低振動モードの収束の速さに影響しないことも発見した。これらの結果により、高振動モードの張る空間と低振動モードの張る空間は互いに独立であること、および、サンプル可能な点はモード数のべき乗で増えるが、物理量を正しく計算するために必要なサンプル点数はべき乗では増えないことも判明した。まとめとして、低振動モードが収束するほど長いトラジェクトリがあれば、さまざまな物理量を正確に計算できると考えられる。

マイコプラズマモービレは、ガラスなどの表面で滑走する能力があるバクテリアである。動きのメカニズムはまだ理解されていないが、さまざまな実験結果により、Gli349 を含むいくつかの遺伝子が、動きに関連するだろうと予想されている。Gli349 の遺伝子配列は既

に報告されているが、タンパク質の立体構造や機能はまだ判明していない。そこで、Gli349の立体構造や機能を、配列情報からバイオインフォマティクスにより予測し、動きのメカニズムの何らかの知見が得られないかと考えた。その結果、Gli349の中で21回の連続した繰り返し配列を見つけた。各繰り返しは保存されたモチーフ“YxxxxxGF”を持ち、長さはおおよそ100残基である。このモチーフが21回出現するというのは統計的に有意に多いことを示した。また、このモチーフは新規のものであるとも判明した。キモトリプシンによるGli349切断実験においての、キモトリプシン切断点とリピート端点がよく一致した。このことから、繰り返し配列おのおのがドメイン1個を構成すると予測できた。また、配列解析の結果と、キモトリプシンによるタンパク質の切断実験と、電子顕微鏡による1分子計測実験の結果とを統合することにより、Gli349の立体構造やガラスに接着する部位の予想を行った。

氏名	目次正一
----	------

(論文審査結果の要旨)

平成 16 年 12 月 28 日に開催した公聴会の結果を参考に平成 17 年 3 月 22 日に本博士論文の審査を行った。以下のとおり、本博士論文は、提案者が独立した研究者として、研究活動が続けていくための十分な素養を備えていることを示すものと認める。

目次正一は、本博士論文において、タンパク質のダイナミクスと配列解析の研究を行った。

1. タンパク質の分子動力学シミュレーションにおいて、トラジェクトリ長がどれほどであれば、さまざまな物理量を正確に計算できるかというサンプリング問題を研究している。タンパク質の各振動モードの振幅をとり、どのように収束するかを調べた。結果、全振動モード中95%の数を占める高振動モードの振幅は、低振動モードの振幅の収束とは独立に、650ピコ秒以内に誤差が10%以下というように、速く収束するということを発見した。さらに高振動モードの張る空間と低振動モードの張る空間は互いに独立であり、サンプル可能な点はモード数のべき乗で増えるが、物理量を正しく計算するために必要なサンプル点数はべき乗では増えないことも示した。
2. Gli349は、マイコプラズマモービレが滑走するために必要なタンパク質である。配列は判明しているが立体構造および機能については不明な点が多い。そこでバイオインフォマティクスに基づく配列解析を行い、立体構造や機能について予想を行った。その結果、約100残基長、21回のリピートモチーフが発見された。このモチーフは新規である。また、キモトリプシンによるタンパク質の切断実験と電子顕微鏡による1分子計測実験の結果とを総合することにより、Gli349の立体構造、ガラスに接着する部位の予想を行った。

本研究は、ポストゲノム時代の要請に合致した研究であり、バイオインフォマティクスの分野において高い貢献があると評価する。

よって、本論文は、博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。