Osaka University Knowledge Archive

Title	蛋白質における適応度地形の実験的描写
Author(s)	林, 勇樹
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47275
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【1】

氏　　名	林（はやし）　勇樹（ゆうき）
博士の専攻分野の名称	博　士（情報科学）
学 位 記 番 号	第　２０６０１　号
学位授与年月日	平成 18 年６月 15 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 情報科学研究科バイオ情報工学専攻
学 位 論 文 名	**蛋白質における適応度地形の実験的描写**
論文審査委員	（主査） 教　授　清水　　浩 （副査） 教　授　柏原　敏伸　　教　授　松田　秀雄　　教　授　金谷　茂則 助教授　四方　哲也

論 文 内 容 の 要 旨

天然蛋白質の特徴として、単一の構造を形成し、特異性の高い機能を発揮する。この機能と構造は、蛋白質を構成するアミノ酸配列により規定されている。従って、蛋白質のアミノ酸配列がパラメーターであり、そのアミノ酸配列が示す機能や構造は、蛋白質の評価関数（適応度）と見なすことができる。天然蛋白質の構造や機能は、おそらくランダムなアミノ酸配列から、変異と選択により、進化してきたと考えられている。しかし、実際にランダムなアミノ酸配列から、変異と選択により、機能を有するアミノ酸配列への進化が可能であるのだろうか。ランダムなアミノ酸配列からの進化可能性については、実験的な検証が必要である。

蛋白質の進化を考える上で、よく使われる概念の一つに蛋白質の適応度地形が挙げられる。各アミノ酸配列からなる蛋白質の配列空間において、配列空間上の各アミノ酸配列に対応する各点に、その配列の示す機能や性質といった評価関数（適応度）をプロットすることにより、蛋白質の適応度地形が得られる。適応度地形において、蛋白質の進化は、適応度の高い地点への適応歩行であると考えられる。この適応歩行の過程は、蛋白質の適応度地形の形状の大きな影響を受けていると考えられる。ランダムなアミノ酸配列から、機能や構造を有するアミノ酸配列への進化可能性を考える上で、蛋白質の適応度地形の形状を知ることは非常に重要である。そこで、本研究では、実際に適応度地形の適応歩行を行い、適応度地形の特徴を抽出できるモデルを構築し、このモデルを用いて、適応歩行の過程を解析することで、蛋白質の適応度地形の形状を実験的に描き、蛋白質の機能進化について考察することを目的とした。

本論文は、５つの章から構成されている。

第１章では、本研究における背景、目的、本論文の構成について述べる。

第２章では、ランダムなアミノ酸配列から、変異と選択による適応度の高い配列への進化可能性を考えるにあたり、まず、一つのランダムなアミノ酸配列から、変異と選択による機能の初期進化の可能性について検証した。

第３章では、蛋白質の適応度地形を描くために、Kauffman の NK モデルを適応度地形のモデルに採用した。このモデルに基づき、進化実験における変異体集団サイズと到達可能な適応度の関係と、適応度地形の形状に依存した進化速度、適応度地形の凸凹に起因する局所的な山頂に関する理論式を導出した。

第４章では、異なる変異体集団サイズを用いた適応歩行実験を行った。第３章で導出した理論式の適応歩行の結果への適用可能性を検証した後に、蛋白質の適応度地形に関するパラメーターを求め、蛋白質の適応度地形の描写を行

った。

第５章では、実験的に描いた適応度地形を元に、蛋白質の機能進化と今後の展望について述べた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、蛋白質の機能における進化の過程を解析するために、蛋白質の機能を適応度（評価関数）、適応度を与えるアミノ酸配列をパラメータとして解析し、膨大なアミノ酸配列空間において適応度の地形を実験的に描写することを目的としている。蛋白質の進化は、蛋白質の適応度地形における適応歩行であると考えられ、その適応歩行の過程は、適応度地形の形状の大きな影響を受けていると考えられる。そこで、試験管内において、変異と選択による進化実験を行い、その進化過程を解析することによって、蛋白質の適応度地形の描写を行っている。得られた蛋白質の適応度地形は、蛋白質における機能の進化だけでなく、蛋白質の進化分子工学に対する基礎的な知見を与えている。

最初に、ランダムなアミノ酸配列を持つ蛋白質を、ファージ上の大腸菌への感染に寄与する蛋白質ドメインと置換することにより、感染能が大幅に低下した初期ファージを作成した。ファージ上の置換したアミノ酸配列に対して、変異を導入することにより、変異体ファージ集団を作成し、その集団から、大腸菌に対し高い感染能を示すファージの選択実験を行っている。選択したファージに対し、同様に変異と選択を繰り返すことにより、選択されたファージの大腸菌に対する感染能が進化することを実際に観察している。この結果は、一つのランダムなアミノ酸配列に対し、変異と選択を繰り返すことにより、感染能を有するアミノ酸配列への初期進化が可能であることを実証しており、任意の初期アミノ酸配列から変異と選択を繰り返すことにより、機能の初期進化が可能である事を示唆している。続いて、進化実験による適応歩行過程を理論的に解析するために、Kauffman の NK モデルに基づいた新たな適応歩行モデルの構築を行っている。このモデルを用いて、変異-淘汰-浮動平衡による定常状態の適応度と、定常状態への進化速度に関する理論式の導出を行っている。また、実際の適応歩行の障害となる適応度地形における局所的な山頂（ローカルピーク）の存在確率と存在頻度に関する理論式を求めている。適応度地形を描く為に必要な適応度地形の形状に関するパラメータを求めるために、選択に用いる変異体ファージ集団のサイズを適宜拡大し、進化実験を継続した。次に、理論式を用いて、実際の適応歩行過程を解析することにより、適応度地形の形状に関する各パラメータと、局所的山頂（ローカルピーク）の存在確率と存在頻度を実際に求めている。その結果を用いて、ファージの感染能における蛋白質の適応度地形の描写に成功している。得られた適応度地形の形状は、任意の初期アミノ酸配列から変異と選択により、適応度地形全体における山頂（グローバルピーク）の適応度の半分程度の機能まで進化可能であることを示唆している。

以上により、本論文の成果は、蛋白質の進化実験研究だけでなく、適応度を向上させるための進化可能性を情報科学的に予測し、さらに、この予測を実験的に実証しており、蛋白質の進化分子工学に関する研究に対し大いに貢献するものである。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値あるものとして認める。