

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 理 学 )	氏名	AMYOT Romain
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
<p>Robustness of the elastic network model against chemical or physical fitting of parameters</p> <p>(パラメタの化学的・物理的最適化に対する弾性ネットワークモデルの頑健性)</p>			
論文審査担当者			
主 査	准教授	富樫 祐一	
審査委員	教 授	楯 真一	
審査委員	教 授	西森 拓	
審査委員	教 授	坂元 国望	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文は、タンパク分子の粗視化モデルの1つである弾性ネットワークモデル(ENM) (異方的ネットワークモデル(ANM))と、近年提案された改良型モデルについて、一般的性質とその限界を論じたものである。</p> <p>粗視化弾性ネットワークモデルは、タンパク分子構造中のアミノ酸残基を質点で、その間の相互作用を線形自然長バネで表現したモデルである。既知の構造を基準として用い、基準構造を最安定とするよう、各バネの自然長が基準構造中での距離に等しいものとして構成される。その簡便さから、大きな分子や複合体に対して、もしくは比較研究において、タンパク分子の遅い構造ダイナミクスを表現するモデルとして広く用いられてきた。特に、基準振動解析に用いられることが多く、平衡近傍での分子の各部位の構造ゆらぎの大きさや向き、複数の状態間での構造変化を、予測・説明する研究がなされてきた。</p> <p>このモデルの構成法として最初に提案され、また広く用いられている最も単純なものでは、全てのアミノ酸残基は等価で、バネ定数は全て等しいものとの仮定がなされている。基準構造中で規定の相互作用打ち切り距離内にある残基対をバネで結ぶことによりモデルを構成する。一方で、打ち切り距離やバネ定数といったパラメタを調整することにより精度の向上を目指した改良型モデルも数多く存在する。本論文では、それら改良型モデルに共通する問題点が明らかにされている。</p> <p>具体的には、各種の改良型を含む弾性ネットワークモデルを用いて、基準振動解析によりタンパク分子中の各部位の構造ゆらぎの大きさを予測し、それを実験値(X線結晶構造解析での温度因子や、NMRで決定された構造モデル間での原子座標の分散)と比較することにより性能評価がなされている。2000以上のX線結晶構造データと132個のNMR構造データによる体系的な評価を通じ、モデルの予測性能がパラメタの変化に対して頑健であること、言い換えれば最適化による性能の変化は大きくないことが示される。</p> <p>こうした性能評価はモデル改良の指針として重要であるが、多くの場合、単純に実験値との相関係数のみが問題とされ、特定の分子構造との関係が議論されることは少なかった。本論文ではこの点にも焦点を当て、分子中の各部位ごとの疎水性・極性や二次構造と予測</p>			

性能との関係を精査した点に特徴がある。これにより、明確な二次構造を取らない不規則な構造の領域において精度が顕著に悪化すること、近年提案された改良型モデルを用いてもその問題は解消されないことを示した。分子の末端部において構造ゆらぎを過大評価する現象は先行研究でも知られていたが、それがモデルの評価・改良において引き続き障害となっている点を明確にしたことになる。なお、平衡近傍での線形基準振動解析で評価される振舞いとどまらず、構造歪みの非線形な緩和過程を動力学シミュレーションした結果においても、改良型モデルでの変化が小さいことが合わせて示されている。

本論文ではさらに、上記のようなパラメタの最適化による改良型モデルの問題点を示すべく、モデル中のバネ定数をランダムに変更したモデルを多数生成して性能評価し、得られた性能の分布を議論している。結果的に、予測性能は元の単純なモデルの近傍に分布すること、すなわちパラメタの変化に対する頑健性を持つことが示される。一方で、高い性能を示したモデルに注目すると、上述した末端部ないし不規則な構造の部分を除いては、一貫した傾向が見られないことも示されている。この結果は、従来のようなパラメタの最適化のみによっては、一貫した性能向上を得ることが不可能、もしくは非常に困難であることを示唆するものである。

主論文は全8章から構成される。第1章で研究の背景について概観した後、第2章では本研究で用いられる手法が解説される。その後、第3章では、NMRにより決定された構造データ中での構造ゆらぎに基づき、かつアミノ酸残基の違いを考慮してパラメタ最適化を行った改良型モデルを、第4章ではこれとは別の、一定の打ち切り距離によらず残基間の距離に依存したバネ定数を用いたモデルを、それぞれ扱う。第5章ではバネ定数をランダムに変更したモデルを用いた評価がなされる。これら主たる成果に加え、改良型を含めた弾性ネットワークモデルの基準振動解析と動力学シミュレーション、またそれらの比較研究を簡便に行えるソフトウェアを開発しており、その概要が第6章で述べられる。第7章で今後に残された課題が示され、第8章で論文全体を通じた結論が提示される。

なお、主論文第3章の内容は、公表論文として出版済である。第6章のソフトウェアはオープンソースソフトウェアとして公開を予定しており、その解説記事を公表論文として投稿準備中である。第4章・第5章の内容についても公表準備を進めている。

以上のように、Amyot氏は、本論文において、従来の改良型を含む弾性ネットワークモデルの特性を体系的に評価し、その問題点を明らかにすることに成功している。現時点では新たな改良法を提示するには至っていないものの、今後の同分野におけるモデル化手法の評価や改良の方向性について再考を迫るものである。特に、これまで提案された改良型モデルの評価にとどまらず、統計物理学におけるランダム系の理論に着想を得て、先行研究で広く試みられてきたパラメタの最適化のみによつては一貫した精度向上を得ることがほぼ不可能であることを指摘した点は、独創性のある成果と評価することができる。本成果が真に意義あるものとして評価されるためには、今後、本成果を活用した新たな手法による改良型モデルの開発と応用を待つ必要があるが、少なくとも、本論文として提出された現時点までの成果は、博士の学位を授与するに相当の水準にあると判断することができる。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（理学）の学位を授与される十分な資格があるものと認める。

公表論文

1. Analyzing Fluctuation Properties in Protein Elastic Networks with Sequence-Specific and Distance-Dependent Interactions.

Romain Amyot, Yuichi Togashi, and Holger Flechsig.

*Biomolecules* 9, 549 (2019).