

論文 / 著書情報
Article / Book Information

| | |
|-------------------|---|
| 題目(和文) | PaCS-MD と MSM による p53-DBD/DNA 複合体の 解離過程と結合自由エネルギーの解析 |
| Title(English) | Investigating dissociation process and binding free energy of p53-DBD/DNA complex by PaCS-MD and MSM |
| 著者(和文) | SOBEHMohamed Marzouk |
| Author(English) | Marzouk |
| 出典(和文) | 学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11722号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:北尾 彰朗,伊藤 武彦,田口 英樹,村上 聡,山田 拓司 |
| Citation(English) | Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11722号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,, |
| 学位種別(和文) | 博士論文 |
| Category(English) | Doctoral Thesis |
| 種別(和文) | 審査の要旨 |
| Type(English) | Exam Summary |

論文審査の要旨及び審査員

| 報告番号 | 甲第 | 号 | 学位申請者氏名 | SOBEH Mohamed Marzouk | |
|-------------|-----|-------|---------|-----------------------|-----|
| | | 氏名 | 職名 | | |
| 論文審査 審査員 | 主査 | 北尾 彰朗 | 教授 | 山田 拓司 | 准教授 |
| | 審査員 | 伊藤 武彦 | 教授 | | |
| | | 田口 英樹 | 教授 | | |
| | | 村上 聡 | 教授 | | |

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Investigating dissociation process and binding free energy of p53-DBD/DNA complex by PaCS-MD and MSM」と題し、がん抑制因子として知られているタンパク質 p53 の DNA 結合ドメイン (p53-DBD) が結合した特定の配列を持つ DNA から解離する過程を分子シミュレーションで観察し、解離経路や自由エネルギー変化、結合に重要なアミノ酸残基とがん細胞でよく見られるアミノ酸変異との関係を明らかにすることを旨とした研究をまとめたものであり、英語で書かれ、全四章より構成されている。

第一章「Introduction and literature review」では、タンパク質 p53 の機能と立体構造、がん細胞でよく見られるアミノ酸変異に関して述べている。また分子シミュレーション法とそれを発展させた強化されたサンプリング法を概観し、本論文の目的について述べている。

第二章「Overview of simulation and analysis methods」では、シミュレーション法の基礎から最先端の手法まで詳しく述べている。具体的には分子動力学法 (MD 法) の概要、エネルギー計算に用いるモデルである分子力場の詳細、MD 法の実行に必要な運動方程式積分の方法、シミュレーションで実行できる統計集団、温度・圧力一定 MD を実行するための方法、本論文で主に用いた parallel cascade selection molecular dynamics (PaCS-MD) 法を含む様々な強化されたサンプリング法、そして本論文で用いた重要な解析法であるマルコフ状態モデル (MSM) を含むシミュレーションで得られた結果の解析法について詳しく述べている。

第三章「Dissociation pathways of p53-DBD from DNA and critical roles of key residues elucidated by dPaCS-MD/MSM」では、まずシミュレーションで用いた p53-DBD と DNA の複合体立体構造と重要な分子間相互作用について述べている。次に複合体の長時間の MD 計算、dissociation 型の PaCS-MD (dPaCS-MD) 法、および MSM 解析の具体的な実行方法について記述している。更に、シミュレーションで得られた平衡状態の複合体立体構造における p53-DBD と DNA の間の相互作用の解析、p53-DBD の解離経路について述べている。dPaCS-MD 法は数十ナノ秒という短いシミュレーション時間で 2 つの分子を解離させることができたことが示されている。具体的には dPaCS-MD 法により 75 回の解離シミュレーションを実行し、統計的に MSM 解析を実行することで解離過程の詳しい解析や、解離に伴う自由エネルギー変化の計算を可能にしたことが示されている。これにより、p53-DBD は多くの場合にまずメジャーグループから離れ、最後にマイナーグループから外れること、また逆の順序で外れる場合は少ないことが明らかにされている。解離過程と分子間相互作用の解析からは、分子間の重要な相互作用ペアと過渡的な相互作用ペアが明らかになり、マイナーグループに強く結合している p53-DBD の R248 残基が、分子間相互作用を安定化している鍵となることを示している。R248 を含めた結合に重要な残基について、がん細胞で頻繁に見つかるアミノ酸残基との対応関係を調べた結果、重要残基の変異が多くの場合にがんに関わっていることも示されている。2 つの p53-DBD の解離経路は、MSM 解析から得られた自由エネルギー地形の計算からも裏付けられている。MSM 解析から計算した p53-DBD と DNA の標準結合自由エネルギーは、等温滴定熱測定によって得られた値とよく一致しており、タンパク質と DNA という 2 つの高分子が形成する結合自由エネルギーを正確に計算できると考察している。

第四章「Conclusions and perspectives」では、上記の結果から得られた結論を取りまとめ、将来の研究の発展の可能性、例えば p53 の変異体の研究から期待される発展性について論じている。

以上を要するに、本論文は p53-DBD の解離メカニズムを原子解像度で解明し、重要なアミノ酸の役割を明らかにしたものであり、理学的に貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分な価値があるものと認められる。