

審査の結果の要旨

氏名 彭 園園

本研究は、タンパク質協同作用による安定性向上が概日時計の温度補償性にもたらす影響について論じたものである。

第1章「序論」では、研究の背景と目的、および本論文の構成について述べている。本論文の背景では、概日時計は周期が24時間の振動子であり、周期は温度変動にたいして安定であることが示されている。この現象は温度補償性と呼ばれるが、本論文では温度補償性を実現する機構を新たに提案している。温度補償性をもたらす機構は完全には解明されていないため、新たな機構を提案し解析する重要性について述べている。

第2章「方法」では概日時計の研究手法について述べている。概日時計の機構の解明には生物実験的な方法と、モデルやシミュレーションを用いた方法の二つが可能であるが、本研究では、モデルやシミュレーションを用いた方法を採用した。これは、モデルやシミュレーションを用いることで生物実験によって行うことが出来ない点についても調べることが可能であることによる。概日時計の機構は遺伝子生成物によってもたらされるダイナミクスによって発生しており、そのダイナミクスは常微分方程式によって表すことが可能である。現存する概日時計のモデルでは転写の段階でのみ協同作用を考慮しているが、そのような単純なモデルでは概日時計の温度補償性を説明することは出来ない。タンパク質の協同作用では、多量体を形成することで安定性を増すことが知られている。そこで、本研究ではタンパク質の分解における協同作用を概日時計のモデルにおいて考慮し、協同作用の影響を調べた。提案するモデルの実際の計算に当たり、具体的な概日時計のモデルを用いる必要があるため、本研究ではRepressilator, Atkinson振動子, Goodwin振動子を用いた。これらの振動子は生体の振動子の基本的な構造であり一般性が高いと考えられる。提案手法ではタンパク質の協同作用がもたらす安定性の向上を考慮した概日時計のモデルを用い、このような安定性の向上効果が温度補償性に対しても有用であることを示している。

第3章「位相感度解析」では温度補償性を調べるため、振動子のパラメータ変化が周期に与える影響を位相感度解析と呼ばれる手法によって解析している。パラメータに対する摂動が振動子の位相に与える影響を調べることは、パラメータ変化が振動子の軌道を変化させてしまうため、単純なPRCと比較すると計算が難しい。そこで本解析ではparametric impulse PRC (pIPRC)と呼ばれる手法を利用した。パラメータ変化に対する周期変動量の解析は、振動子に対して持続的な摂動がパラメータに対して加わった場合の周期変動量を計算する。こ

れによって計算されたパラメータ周期感度を用いることで概日時計の温度補償性の計算が可能となる。

第4章「温度補償性の能力」では、概日時計の温度補償性が依存する二つの要素について述べている。一つがパラメータ周期感度であり、もう一つがパラメータが温度変化に伴って変化する量である。パラメータが温度変化によってどれくらい変動するかは、既に知られている生物学的な実験から見積もることが可能である。パラメータが温度変化に対して変動する割合は Q_{10} 温度係数と呼ばれる指標によって計算可能である。 Q_{10} は温度が 10 度上昇した場合に、分解、生成などの生化学反応がどれだけの割合で上昇・下降するかを表している。パラメータ周期感度は、位相感度解析によって理論的に計算することが可能である。生化学的に可能な温度係数の範囲はすでに知られている実験データから計算することが可能である。そのため、振動子が与えられた場合の温度変化に対する周期変動を理論的に計算することが可能となる。与えられた概日時計のモデルにおいて、可能な最も高い温度補償能力は線形計画問題に帰着させることが可能である。本研究では、タンパク質の協同作用や、協同作用の強さが温度補償性に与える影響について解析した。本研究での理論計算によって、協同作用がもたらす安定性向上効果によって実際に温度補償性の能力が向上することが示された。

第5章「考察」では、本研究によって見られた温度補償性の向上効果は以下に示す二つの効果によって説明できることを示している。位相感度解析による結果から、タンパク質の二量体の分解定数に対する周期変動が協同作用が高いほど安定である。このような安定性の向上が結果として高い温度補償性の要因になっている。協同作用はさらに転写の段階における非線形性を高める。非線形性は概日時計が振動するために重要な役割を担っている。非線形性が高い場合ほど、振動が容易に実現できることが知られている。

第6章「結論」では、本論文で提案した方式の主たる成果についてまとめ、さらに今後の課題と展望について議論し、本論文をまとめている。

以上、これを要するに、本論文は、タンパク質協同作用による安定性向上が概日時計の温度補償性に対しても有用であることを示したものであり、電子情報工学上貢献するところが少なくない。

よって本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と認められる。