

氏 名 牧野 能士

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 869 号

学位授与の日付 平成 17 年 3 月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 遺伝学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 Evolution of protein-protein interaction network

論文審査員	主査	教授	舘野 義男
		教授	山尾 文明
		教授	菅原 秀明
		教授	斎藤 成也
		助教授	颯田 葉子

論文内容の要旨

In Chapter 1, I explained how PPIs were important as one of the major components in biological networks. In particular, I put an emphasis on the importance of evolutionary studies of PPIs.

In Chapter 2, I studied the evolutionary rates of duplicated gene products that were involved with PPIs. When a gene is duplicated, the evolutionary rates of the duplicated gene pair may depend not only on the functional differentiation of their gene products but also on the changes of PPIs in which the proteins are involved. Thus, it is of particular interest to know whether the difference in evolutionary rate exists between a duplicated pair encoding the proteins in the PPI network. It is also interesting to understand how the functional differentiation of these duplicated gene products influences the evolution of PPIs. To answer these questions, I examined the relationship between the evolutionary rate and the functional differentiation of duplicated gene pairs encoding the proteins with their PPI partners. In this examination, I used the carefully selected PPI data of *Saccharomyces cerevisiae*. For a duplicated pair, I have found that the evolutionary rate of a protein with more PPI partners is much slower than that of the other with fewer PPI partners. Moreover, I estimated the ratios of evolutionary rates for duplicated pairs (a faster rate / a slower rate), and found that the ratios for duplicated pairs sharing the same PPI partners were significantly lower than those for pairs sharing no PPI partners. In particular, I pointed out that there were many pairs sharing no PPI partners in the functional classes such as transcription and protein fate. These results indicate that gene duplication leads to the functional differentiation of the duplicated gene pairs through the losses and/or gains of the PPI partners, resulting in the change in their evolutionary rates.

In Chapter 3, I focused upon how the evolutionary rates of proteins were influenced by the characteristic features of PPIs. Because the recent advancement of molecular technologies enables us to understand actual features of PPIs, it becomes possible to make objective descriptions about the characteristic features of the proteins in the PPI networks. In this analysis, I defined a protein having a larger number of PPI partners of the same functional class as the SF (Same Function) protein, and a protein having a larger number of PPI partners of different functional classes as the DF (Different Function) protein. I also classified proteins in the PPI networks into respective proteins in dense and sparse parts of the PPI network, denoting these proteins as the DP (Dense part) and SP (Sparse Part) proteins, respectively. Because these two classifications were independent of each other, I classified the proteins in PPIs further into the four categories, the SF-DP, SF-SP, DF-DP and DF-SP proteins. Then, I compared the evolutionary rates between the SF and DF proteins, between the DP and SP proteins, and among the four categories. As a result, I found that the DF proteins evolved at a slower rate than the SF proteins. I also found that the SP proteins evolved at a slower rate than the DP proteins. In particular, I pointed out that the DF-SP proteins evolved at the slowest rate in the proteins examined. Because all these differences in the evolutionary rates are statistically significant, it is suggested that the proteins with their PPI partners belonging to different functional classes and occupying a sparse part of the PPI network are under strong functional constraints. It is also implied that those proteins are very important for the maintenance and survival of the PPI network.

In Chapter 4, I concluded that the evolutionary rates of the proteins in the PPI networks were strongly influenced by their PPI partners. Thus, it is reasonable to state that the

evolutionary features of proteins in the PPI networks have been well reflected by their biological characteristics and functions of their PPI partners. Finally, I emphasized that evolutionary considerations of the PPI proteins were very important for understanding the building up of the current PPI networks.

論文の審査結果の要旨

牧野能士君の学位論文は、4章から成っている。第1章は序章であり、タンパク質—タンパク質相互作用 (protein-protein interaction, PPI) の生体内反応系での重要性が述べられている。とくに、PPIがタンパク質の進化に及ぼす重要性について焦点を当てている。

第2章では、PPIが、重複遺伝子によってコードされているタンパク質それぞれの進化速度に与える影響について解析している。この解析で、ゲノム上で同時に重複が起こった遺伝子を対象とすれば、それらの遺伝子産物を同じ進化時間スケールで扱うことが可能となる。そこで牧野君は、*Saccharomyces cerevisiae*が約1億年前にゲノム倍加を起こしたことに着目し、倍加ゲノムに乗っている重複遺伝子を対象重複遺伝子として選んだ。つまり、ゲノム倍加によって重複した遺伝子にコードされているタンパク質対各々の進化速度の違いを相対速度テストによって調べたのである。

このためには、各々の対タンパク質とオルソログなタンパク質が必要となるが、彼はそれらを近縁種の *Kluyveromyces waltii* から取得した。一方、PPIのデータベースから、対タンパク質が共通のPPIを持っているものと持っていないものに分けた。彼は、持っている対タンパク質間の速度変異は、持っていない対間のそれよりも少ないと予測したのである。その結果、持っていない対については彼の予測通りだったが、持っている対についてはそうではなく、有意に変異の差があるものとならないものが半々になった。彼は、予測に反した有意差のある対タンパク質について、共通PPIは保持しているものの、その保持関係が弱くなり、対タンパク質の機能分化が進みつつあると議論している。

第3章では、多様なPPIがタンパク質の進化に及ぼす影響について解析を進めている。彼は先ず、*S. cerevisiae*の全既知PPIsを以下の4群に分類した。同機能密関係 (第I群)、同機能疎関係 (第II群)、異機能密関係 (第III群) 並びに異機能疎関係 (第IV群)。彼は、これら4群のなかで、*S. paradoxus*間のタンパク質進化速度を解析し、同機能PPIタンパク質は異機能よりも遅く進化することと、疎PPIタンパク質は密よりも遅く進化することを突き止めた。とくに、第IV群のタンパク質が最も遅く進化することを明らかにした。この理由として、第IV群のタンパク質は、異機能タンパク質と単一のPPI関係を持つ傾向にあるので、その進化過程で他の3群よりも強い自然選択圧を受けてきていることによると論じている。

第4章では、まとめとして、タンパク質進化の研究でのPPIの視点と、PPIの進化研究の重要性を強調している。

審査委員全員でこの論文を審査して、(1) 関連データの収集・選択・精緻化、データ解析そして結論へと、一貫して牧野君が主体的に進めてきたこと、(2) データ解析には、創意工夫のあとがみられること、(3) 過去の関連議論に、一石を投じるとともに、今後のPPI研究に貢献できる結果を出したこと、(4) 特に、タンパク質の進化が、それと関係するPPIと密接な関係をもつことを明らかにしたこと、などを評価した。

続いて、牧野君の口頭発表とそれに対する質疑応答の結果にもとづいて論文を審査した。多くの質疑があったが、彼は真摯に応答し、その内容も、論文の研究に関する知識や思考能力を備えていると判断できるものであった。特に、論文の仕事の始めから終わりまで、牧野君が主体的に進めてきたことがよく伺われた。審査員からの意見を率直に聴いて

応答する態度やその内容からも、研究者として独り立ちできる熱意と能力があると判断できた。また、学位論文の内容は牧野君を筆頭著者として国際誌に2つ投稿されている。従って、英語の能力も総研大の水準を満たすと評価した。

これらを総合判断して、牧野君の学位論文を合格とした。