

Title	Structure and Stability of the Molten Globule State of Proteins
Author(s)	萩原, 義久
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39925">https://hdl.handle.net/11094/39925</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	萩原 義久
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 12328 号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生物化学専攻
学位論文名	Structure and Stability of the Molten Globule State of Proteins (蛋白質のモルテン・グロビュール状態の構造と安定性)
論文審査委員	(主査) 教授 倉光 成紀  (副査) 教授 高木 俊夫    教授 京極 好正    助教授 後藤 祐児

#### 論文内容の要旨

蛋白質のフォールディング機構の解明は基礎化学的な興味のみならず、医学的、工学的にも重要な問題である。最近、蛋白質の変性状態、とりわけモルテン・グロビュール(MG)状態が広く脚光を浴びている。しかし同時に、この構造状態を巡り様々な混乱が生じており、多くの問題点が存在することが明らかになっている。

私はこれらを解決するためにメリチンとチトクロムcについて円偏光二色性、マイクロ熱測定及びX線溶液散乱などの手法を用いて研究を行ない、以下に示すような結果を得た。

1) メリチンのアミノ基を化学修飾することにより、電荷の反発力の異なる様々な分子種を作成し、 $\alpha$ -ヘリックスよりなる4量体構造の安定性を調べた。さらに分光学的、熱力学的測定を行ない、メリチンの4量体構造はチトクロムcなどのMG状態に相当するものであり、メリチンの4量体構造、すなわらMG状態の安定性には静電的相互作用が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

チトクロムcとメリチンのMG状態についてマイクロ熱測定などの熱力学的測定を行なった結果、転移における比熱の変化とエンタルピー変化が顕著に観測された。このことはMG状態は疎水の相互作用によって安定化されていることを示している。

2) チトクロムcやメリチンのMG状態の熱による構造転移は二状態転移で良く近似出来る。このことはMG状態が熱力学的な相として近似出来ることを示唆している。

3) X線溶液散乱の測定からチトクロムc、メリチンのMG状態はともにコンパクトな球状構造をとっていることが明らかになった。

4) X線溶液散乱の高角部の測定によりチトクロムc、メリチンのMG状態には $\alpha$ -ヘリックス間の相関が見られた。また、他の蛋白質のMG状態でも同様にして $\alpha$ -ヘリックス間の相関が見られることから、一般にMG状態には $\alpha$ -ヘリックス間の決まったトポロジーが存在するものと考えられる。

MG状態の持つ性質は蛋白質の種類によって異なり、MG状態の多様性が伺われる。すなわち、MG状態と言われるものの中にも蛋白質の種類により様々なものがあることが明らかになった。

MG状態において $\beta$ -シートの果たす役割、及びMG状態の生理的機能を明らかにするために $\beta_2$ グリオプロテインIを用いた研究を行なった。この蛋白質は5つのドメインより成る糖蛋白質であり、二次構造の多くは $\beta$ -シートであると考えられている。また、この蛋白質はリン脂質と結合することが知られている。そこで私はまず5つのドメ

インのうち5番目のドメインがリン脂質との相互作用に重要であることを突き止めた。そして、この5番目のドメインの遺伝子組換えによる大量発現系の開発を試みた。その結果、作成した発現系は高い効率で天然構造を持つ蛋白質を発現することがわかった。今後、この発現系を用いて、MG状態に残された謎を探っていくつもりである。

#### 論文審査の結果の要旨

蛋白質の立体構造形成過程における中間状態のモルテン・グロビュール状態について、メリチン、チトクロムC等を例にして解析し、これらのモルテン・グロビュール状態はコンパクトな球状構造であり、その立体構造の安定性には静電的相互作用が重要な役割を果たしていることを明らかにした。この研究を通して得られた知見は、モルテン・グロビュール状態についての統一的解釈が可能となった点で非常に重要であり、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。