



Title	Roles of the native topology in the protein folding
Author(s)	翼, 理恵
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43578">https://hdl.handle.net/11094/43578</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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	たつみ 理 恵
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 7 5 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 14 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科物理学専攻
学 位 論 文 名	Roles of the native topology in the protein folding (タンパク質のフォールディングにおけるネイティブ構造のトポロジーの役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 菊池 誠
	(副査) 教 授 阿久津泰弘 教 授 小川 哲生 教 授 木下 修一 助教授 時田恵一郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

タンパク質がどのようにフォールドするかは、今でも明らかにされていない問題である。近年、実験結果との比較により、小さなタンパク質と幾つかの中間状態をもつタンパク質のフォールディング過程が、Go-like モデルで良く記述できるということがわかつてきた。Go-like モデルとは、ネイティブ構造情報のみを反映したモデルであり、この結果は、小さなタンパク質や幾つかの中間状態をもつタンパク質のフォールディングが、ネイティブ構造のトポロジーのみによって決められているということを示唆している。また、Go-like モデルは、エネルギーランドスケープがファネルであると広く考えられているモデルであるため、この結果は、小さなタンパク質のフォールディングが、ファネル理論で記述できるということも示唆している。しかし、今まで Go-like モデルでうまくいくと示されてきたタンパク質は、わずかであり、様々なタンパク質について、本当に Go-like モデルでフォールディング過程を記述できるのかを研究することは、意義深いことである。更に、エネルギーランドスケープがファネルであると広く考えられている Go-like モデルが、エネルギーランドスケープがファネルではない中間状態をもつタンパク質のフォールディング過程を記述できるのかは、非常に興味深い問題である。

そこで、我々は、まず、小さなタンパク質のフォールディングを良く記述できると思われる Go-like モデルを用いて、3 helix bundle protein (モノマー数  $N=46$ ) のフォールディング過程を研究した。まず、このタンパク質のフォールディング順序を調べた。モデルは、off-lattice 粗視化タンパク質モデル (アミノ酸を  $C_\alpha$  原子で代表) を用いた。方法としては、平衡論からのアプローチを取り、Overdamped Langevin 方程式に従ったマルチカノニカル分子動力学法を用いた。その結果、このタンパク質のフォールディング順序は、まずヘリックス 2 と 3 がコンタクトをし、最後に、ヘリックス 1 が合体して、ネイティブ構造が形成されたことがわかつた。このフォールディング順序は、実験的に得られているものと一致しており、このタンパク質のフォールディング順序も、Go-like モデルで良く記述できることがわかつた。更に、我々は、このタンパク質の遷移状態は主として何によって決められているかを調べた。ネイティブコンタクトの定義を変えて、自由エネルギー計算をしたところ、エネルギー軸では自由エネルギー障壁が見られないが、慣性半径 (gyration radius) 軸では障壁が見られるという状態をつくり出すことができた。これは、遷移状態は、エネルギー的というよりは、構造的な要素、つまり、ネイティブ構造のトポロジーによって決められているということを示唆している。これまでにも、遷移状態がネイティブ構造のトポロジーによって決められているという主張をしている研究は幾つかあったが、その主張は、ネイティブ構造のみを反映した Go-like モデルを用いて遷

移状態を記述できたことにのみ基づいており、エネルギー軸で自由エネルギーを見ると、自由エネルギー障壁が見えていた。この研究では、更に踏み込んで、エネルギー軸で自由エネルギー障壁が見えない状態を示すことにより、このような主張をしたことに意義がある。この主張は、ヘリックスのみから成る小さなタンパク質にも適用できると思われる。

次に、Go-like モデルを用いて、実験的に中間状態をもつことがわかっているアポミオグロビンとアポレグヘモグロビンのフォールディング過程を調べた。モデルは、前述の3 helix bundle の時と同じものを用いた。方法は、動力学的アプローチをとり、Overdamped Langevin 方程式に従った分子動力学法を用いた。まず、Go-like モデルを用いてフォールディング過程を記述できたかについて述べる。アポミオグロビンに関しては、実験のフォールディング順序を全く再現できなかった。これは、Go-like モデルでは記述できないタンパク質が存在することを示している。このようなタンパク質に関しては、ネイティブ構造情報以外の相互作用が重要であると思われる。一方、アポレグヘモグロビンにおいては、実験のフォールディング順序を再現できるものが、幾らか存在した。更に、それらについて、3 次構造形成過程を詳細に解析した結果、実験で得られている速度論的中間状態の構造で、フォールディング時間の半分以上滞在していることが明らかとなった。これは、実験における速度論的中間状態の構造が、我々のモデルにおいても同様の役割を果たしているということを示している。このことから、アポレグヘモグロビンのフォールディングは、ある程度 Go モデル的、つまり、ネイティブ構造のトポロジーで決まっていると思われる。

以上のことより、小さなタンパク質のフォールディング過程は、Go-like モデルで良く再現できることから、ネイティブ構造のトポロジーが重要であると思われる。しかし、中間状態をもつタンパク質のフォールディング過程については、アポミオグロビンでは全く、アポレグヘモグロビンについても多くの場合において、記述できなかったことから、ネイティブ構造のトポロジーだけでは、フォールディング過程は決まらないということがわかる。これらのタンパク質のフォールディング過程を再現するためには、ネイティブ構造以外の相互作用を考えることが必要であると思われる。

### 論文審査の結果の要旨

巽理恵氏は、Go-like モデルを用いた分子動力学シミュレーションの手法によってタンパク質のフォールディング機構を研究した。扱った問題のひとつは3-helix bundle protein の遷移状態解析であり、モデルのパラメータを巧みに調節することにより、遷移状態を決定する要因が主としてエネルギーではなく、むしろネイティブ状態の構造であることを初めて明確に示した。もうひとつは、同じネイティブ・トポロジーを持ちながら異なるフォールディング過程を示すことが知られている apomiooglobin と apoleghemoglobin のフォールディング過程解析であり、後者についてはある程度までいわゆるファネル描像が成り立つこと、また前者はファネル描像では理解できないことを明らかにした。これらの成果はタンパク質フォールディング問題の理論的理理解に大きく貢献するものであり、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。