

Title	Computational Statistical Mechanical Approach to Protein Folding Problem
Author(s)	千見寺, 浄慈
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43595">https://hdl.handle.net/11094/43595</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	千見寺 淨 慈
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 16749 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	Computational Statistical Mechanical Approach to Protein Folding Problem (タンパク質の折りたたみ問題に対する計算統計力学的アプローチ)
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 助教授 時田恵一郎 助教授 久富 修

### 論文内容の要旨

タンパク質のフォールディングは、生命現象における自己組織化の最も基本的な過程であるとともに、純粹に物理化学的な過程であり、基礎科学的に極めて重要な課題である。また、近年狂牛病をはじめとする、タンパク質の構造変化だけが病気の原因となるいわゆるプリオン病が次々と報告され、ますますタンパク質のフォールディング問題が分子病理的な観点からも重要なテーマになりつつある。本研究は、統計物理の立場から疎視化モデルを用いてタンパク質の折り畳み問題に取り組んだものである。

物理化学的にタンパク質の折り畳み過程の解析や、天然立体構造の予測を行う際、対象の系を精度良くシミュレートし、信頼できる結果を得ることが重要であるが、一般にこの系はシミュレーションが難しい系である。我々はまず、タンパク質模型の構造空間を効率良くサンプルするモンテカルロ法、Multi-Self-Overlap Ensemble Monte Carlo (MSOE) 法の開発を行った。MSOE法の特徴的な点は、一般的に高分子系のシミュレーションを困難にしている原因はエネルギーランドスケープが凸凹である、ということもさることながら、それよりもさらに大きな原因は排除体積条件が緩和を遅くしているということに着目し、積極的に、かつ、システムティックに排除体積条件を緩める、という点である。MSOE法の有効性の検証としてマルチカノニカル法と緩和の速さの比較を行ったところ、劇的にMSOE法の方が緩和が速いことが明らかとなった。さらに、MSOE法の基底状態探索法としてのベンチマークテストとして、既に他の方法で基底状態探索が行われている格子タンパク質模型に対してMSOE法を適用した。その結果、全ての例題に対してこれまで知られている最適解または、それよりもエネルギーの低い状態に到達した。MSOE法は本来、有限温度での熱力学量の計算を行う為のアルゴリズムであるが、同時に基底状態探索の方法としても最強であることが示された。

タンパク質の折り畳み機構を明らかにするため、MSOE法を用いて実際にいくつかのタンパク質模型の折り畳み機構を調べることに適用した。特に本研究では $\beta$ ラクトグロブリンの折り畳みメカニズムに注目した。 $\beta$ ラクトグロブリンの天然構造は、ほとんど $\beta$ シートからなるにも関わらず、折れ畳み中間体は $\alpha$ ヘリックスに富む構造であることが知られている。なぜ折り畳み過程でこのような非天然の構造をもった中間体が現れるのかといったことは興味深い問題である。この問題を明らかにする為、我々は $\beta$ ラクトグロブリンの天然構造(アップダウン $\beta$ バレルトポロジー)と本質的に同じ構造を天然構造に持つ種々の格子模型を用いて熱力学量、自由エネルギーランドスケープ、速度論の計算を行った。その結果、以下のことが明らかになった。(1)アップダウン $\beta$ バレルトポロジーはエントロピー的な効

果により、そもそも $\alpha$ ヘリックスになりやすい構造である。言い換えれば、この天然構造は $\alpha$ ヘリックス形成傾向という情報を持っている。(2)このような構造を天然構造を持ったタンパク質の場合、 $\alpha$ ヘリックスを折り畳み過程の途中で形成することは、一見不利に思えるが、実はエントロピーの減少をなるべく緩やかにする効果が働き、この意味で積極的な役割を果たしている。(3) $\alpha$ ヘリカルな中間体はエントロピーの減少を緩やかにする点で折り畳みを速くするが、その代償にエネルギーランドスケープが凸凹になってしまい、 $\alpha$ ヘリックスから $\beta$ シートへの構造転移に時間がかかり、この相の反応は遅くなる。両者の効果がおおよそキャンセルしあって、折り畳みにおける $\alpha$ ヘリックス形成の役割はおおよそ中立的であるということが明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

千見寺浄慈氏はタンパク質モデルの熱平衡状態を計算するための信頼度の高い手法である Multi-Self-overlap Ensemble Monte Carlo 法を開発した。さまざまなベンチマーク計算により、特に格子タンパク質モデルについては、基底状態探索と熱力学計算の両面において現時点で最もすぐれた計算法であることが確認された。また、非天然的フォールディング中間状態を持つ $\beta$ lactoglobulin の折れたたみ機構を解明する目的で、 $\beta$ lactoglobulin と同じ up-down-beta barrel 構造を持つ格子タンパクモデルの自由エネルギー構造を同手法を用いて調べた。結果として、up-down-beta barrel 型のネイティブ構造はエントロピー的な理由によって非天然的な構造をとりやすいことを明らかにした。さらに非天然的な $\alpha$  helix を形成することによって、却って天然的 $\beta$  sheet ができやすくなることを見いだした。これは、 $\beta$ lactoglobulin の非天然的中間状態の役割について重要な示唆を与えるものである。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。