

Title	Free-Energy Landscape of Protein by Realistic Lattice Gō-like Model : Mechanism of Folding and Conformational Change
Author(s)	検崎, 博生
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47662
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	けん げん さまき 崎 ひろ 博 おし 生
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 20855 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 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	Free-Energy Landscape of Protein by Realistic Lattice Gō-like Model : Mechanism of Folding and Conformational Change (リアリスティックな格子郷-like モデルによるタンパク質の自由エネルギーランドスケープ折りたたみと構造変化のメカニズム)
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 蛋白質研究所助教授 高橋 聡 神戸大学理学部助教授 高田 彰二

論 文 内 容 の 要 旨

近年、エネルギーランドスケープ理論に基づく粗視化郷-like モデルによって、タンパク質の折りたたみのさまざまな性質を説明することに成功しつつある。エネルギーランドスケープ理論の最も重要な帰結は、タンパク質は、進化の結果として、天然状態に近づけば近づくほどエネルギーが下がるという、“ファネル状”のエネルギーランドスケープを持つというものである。郷-like モデルは、相互作用として天然状態の相互作用を取り入れたモデルで、ファネル状のエネルギーランドスケープを実現する最も単純なモデルである。本研究では、(i) タンパク質の折りたたみのメカニズムと (ii) モータータンパク質の大きな構造変化を、リアリスティックな格子郷-like モデルを用いて調べる。まず、郷-like モデルのさまざまなパラメータの変化が、折りたたみのふるまいにどのように影響を与えるかを調べる。そして、折りたたみのさまざまな性質が、どのような物理的要素から決まっているかを明らかにする。シミュレーション結果から、(i) 引力相互作用の幅が、変性状態から天然状態に折りたたむ転移の協同性に、大きな影響を与えることと、(ii) 折りたたみの単位構造は、主に天然構造のトポロジーで決まっていること、(iii) 複数の折りたたみの単位構造がある場合、それらの折りたたみの順序は天然状態の相互作用の詳細に依存することを示す。また、(ii) から、郷-like モデルは、部分的な折りたたみのほどけを伴うような大きな構造変化を記述する際に、有用であると考えられる。次に、キネシン (モータータンパク質) とチューブリン (キネシンのレールタンパク質) の、部分的な折りたたみのほどけを伴うような、大きな構造変化を調べるために、リアリスティックな格子郷-like モデルを用いて、それらの折りたたみのエネルギーランドスケープを計算する。キネシンのエネルギーランドスケープからは、キネシンが疎水コアの他に 2 つのサブドメインを持っていることが分かる。これらのサブドメインは、すべり運動で重要な構造変化を起こす領域と重なっており、機能的に重要な構造変化に部分的なアンフォールディングが伴っていることを示している。チューブリンのエネルギーランドスケープからは、チューブリンの 3 つのドメインがフォールディングの単位構造になっていることが分かる。特に、C 末端ドメインは、他のドメインに比べて小さく、キネシン結合部位に相当しているため、すべり運動の際に大きく構造変化して、すべり運動に積極的に関わっているという可能性がある。これらの結果から、すべり運動を考える際には、モータータンパク質の部分的な折りたたみのほどけを考えることが重要であるといえる。

論文審査の結果の要旨

タンパク質は生体内で特定の形状（天然構造）に折れたたむことによって機能を発現する。タンパク質がいかんして折れたたむか、そして、どのようにして機能を発現するかは、生物物理学の大きな問題として、長く研究されてきた。近年、「エネルギーランドスケープ理論」と呼ばれる理論が提案され、折れ畳みが定性的には理解できるようになりつつある。それによれば、タンパク質のエネルギーランドスケープは天然構造に向かって状態数が減少する「funnel 的」な形状をしており、折れ畳み過程を記述する自由エネルギー構造の基本的な部分は天然構造の形で決まるとされる。さらに、funnel 的なエネルギーランドスケープを実現する簡単なモデルである「郷-like」モデルが、さまざまなタンパク質の折れ畳み過程を意外なほどうまく記述できることがわかってきた。しかしながら、一見この枠内では記述できない折れ畳み過程を示すタンパク質も多くあり、エネルギーランドスケープ理論の有効範囲は必ずしも明らかとは言えない。

本研究の前半では「郷-like」モデルの枠内にある任意パラメータを系統的に変化させることによって、自由エネルギーランドスケープと折れ畳み過程がどのように変化するかを研究している。その結果、折れ畳みの「単位構造」は天然構造によってほぼ決定されるが、具体的な折れ畳み順序や中間状態の有無などは、パラメータによって変わることを見出した。特に、C-type Lysozyme と呼ばれる一連のタンパク質について、一個のパラメータを変化させることで、実験的に観測される様々な折れ畳み過程が記述できることを示した。これは、「郷-like」モデルの有効範囲を拡張するとともに、「天然構造が折れ畳み過程をどこまで決定するか」という疑問に対して明確に答えるものである。

本研究の後半では、前半で用いた手法を「生体分子モーター」であるキネシンとチューブリンに応用して、構造変化と機能の関連を研究している。ここでは、天然構造で決まる「折れ畳み単位」が機能と強く関連する構造変化を引き起こすことを見出している。さらに、これまで単なる「静的なルール」と考えられていたチューブリンが、構造変化によってキネシンの運動に積極的に関与している可能性を示唆する結果を得た。

なお、本研究では「現実的な格子上の郷-like モデル」と2変数マルチカノニカル法という計算手法を採用したことにより、従来は計算できなかった大きなタンパク質の熱平衡計算に成功している。このモデルと手法も本研究の大きな特色である。

以上のように、本論文はタンパク質の折れ畳みに関する基本的な原理のひとつを明らかにするとともに、分子モータータンパク質における機能と構造変化の関係についての重要な知見を得たものである。これらの結果は、タンパク質折れ畳みおよび分子モーターに関する今後の理論研究に大きく寄与すると期待される。よって、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。