OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Coarse-Graining of Coarse-Grained Protein Models toward Study of Biological Nano-Machines
Author(s)	下山, 紘充
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49724
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【５】

氏名	下山紘充（しもやまひろみつ）
博士の専攻分野の名称	博士（理学）
学位記番号	第　２２３８１　号
学位授与年月日	平成20年６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	Coarse-Graining of Coarse-Grained Protein Models toward Study of Biological Nano-Machines （生体ナノマシンの研究を目的とした粗視化モデルの粗視化）
論文審査委員	（主査） 教授　菊池　誠 （副査） 教授　小川　哲生　　教授　阿久津泰弘　　准教授　時田恵一郎 名古屋大学工学研究科教授　笹井　理生

論文内容の要旨

本論文では生体ナノマシンの研究を目的として、既存の粗視化モデルを更に粗視化する手法の開発を行った。さらに、その応用として開発したモデルをモーター蛋白質であるSecAに応用した。

計算時間を削減するためにCα-Go-likeモデルと呼ばれる既存の粗視化モデルの自由度を間引いた。ファネル理論に基づき、このモデルを間引く際には蛋白質の基底状態構造の大まかな形が保存するように間引いた。間引かれたモデルが元のモデルと同様に蛋白質の性質を記述できるか否かを調べるために、折れたたみの性質がよく知られた４つの蛋白質でテスト計算を行った。Cα-Go-like モデルの要素の数を1/2と1/3に間引いて折れたたみの経路と相互作用の強弱の関係を調べたところ、元のモデルの関係と間引かれたモデルの関係は同じであった。また、相互作用を変化させることで生じた折れたたみ過程の中には実験結果に対応する折れたたみ過程も含まれていた。これらの結果から、基底状態構造の大まかな形を適切に考慮すれば間引かれたモデルでも元のモデルと同じ折れたたみ過程を記述可能であり、実験結果の再現も可能であると結論付けた。

この結果を受けて、間引かれたモデルをモーター蛋白質 SecA に応用した。SecA は５００個以上のアミノ酸からなる膜透過蛋白質である。２００８年現在で熱平衡の実現に成功している蛋白質はせいぜい２００－３００アミノ酸から成る蛋白質であることを考えれば、現状で熱平衡が実現できるレベルを超えている。この巨大蛋白質の熱平衡を実現するために1/7まで間引いたCα-Go-likeモデルを用いた。SecAの折れたたみ過程を自由エネルギー曲面から特定したところ、実験事実と整合性のある折れたたみ過程を得ることに成功した。また得られた結果を詳細に解析したところ、SecA の機能を制御していると思われるドメイン間の構造形成相関に相当する現象（アロステリー）を発見した。アミノ酸間の相互作用を詳細に調べたところ、アロステリーに寄与するアミノ酸間相互作用が網羅的に得られた。この中には既に実験的に重要性が知られている相互作用が含まれており、実験との整合性もある。それ以外の相互作用は本研究で初めて明らかになった相互作用であり、今後の実験による検証が待たれる。

論文審査の結果の要旨

タンパク質の機能発現メカニズムを解明するうえでは、折れたたみ過程の理解が重要である。特に機能発現に大きな構造変化や構造ゆらぎをともなうタンパク質では、構造の大規模な揺らぎは部分的なunfolding/folding過程によって実現すると考えられるため、折れたたみ過程は機能と密接に関係する。理論面では90年代以降発展したfunnel描像が成功を収め、タンパク質の折れたたみ過程は自由エネルギーランドスケープ上での緩和とみなされるようになった。この描像にしたがえば、熱平衡状態での自由エネルギーランドスケープを求めることにより、折れたたみ過程が理解される。

しかし、全原子モデルを用いた分子動力学によって折れたたみの全過程を追うことは現在の計算機能力をもってしても極めて困難であり、まして、熱平衡計算は現実的ではない。近年、funnel描像に基づく粗視化モデルであるGo-likeモデルが、自由エネルギーランドスケープのレベルで折れたたみ過程の記述に成功しているが、このモデルを用いても、数100アミノ酸残基からなる大きなタンパク質の熱平衡計算は困難である。そのため、折れたたみ過程研究のための計算手法が求められている。

本論文は、従来のGo-likeモデルをさらに極端に粗視化した新たなモデル化を提案し、自由エネルギーランドスケープ計算に対するその有効性を確認するとともに、従来の方法では計算不可能だった大きなタンパク質に応用してそのアロステリック制御のメカニズムを明らかにしたものである。

提案された手法は、アミノ酸を間引いて、天然構造の特徴が保たれるようにGo-likeモデルと同様の相互作用を定義するものである。このモデルが元のGo-likeモデルと同様の自由エネルギーランドスケープを再現するかどうかは高度に非自明な問題であるが、一方、funnel描像を念頭におくなら自然な可能性である。このモデルを折れたたみ過程のよく知られたいくつかのタンパク質に適用し、実際に自由エネルギーランドスケープのレベルで折れたたみ過程を再現できることを確認した。

さらに、提案手法をモータータンパク質のひとつであるSecAに適用した。このタンパク質については、近年実験データが得られつつあり、ヌクレオチド結合によるアロステリックな制御が行なわれていることが知られている。しかし、大きなタンパク質であるため、従来の方法で熱平衡での自由エネルギーランドスケープを調べることは望み薄であった。本論文では、提案手法を用いてSecAを大胆に粗視化したモデルを構築し、熱平衡での自由エネルギーランドスケープ計算に初めて成功した。また、その自由エネルギーランドスケー

プを解析することで、アロステリック制御のメカニズムを明らかにすることに成功した。これは、アロステリック制御と折れたたみ過程の関係を明らかにした初めての研究である。
　本論文で提案された手法は、今後他のさまざまなタンパク質の機能発現メカニズムを解明するうえで極めて有効なものと期待される。また、本論文で明らかにされたSecAのアロステリック制御メカニズムは、他のアロステリックなタンパク質の機能を理解するうえでも重要な示唆を与えるものである。
　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。