

論文審査の結果の要旨

氏名 鎌形 清人

この論文では、蛋白質のフォールディングについて、① 2状態・非2状態フォールディングを示す蛋白質の構造とその速度の統計的解析、② サブ構造のリアレンジメントとフォールディング速度の関係、について述べられている。

蛋白質のフォールディングとは、アミノ酸が数珠上に並んだポリペプチド鎖が、ランダムコイル様のほどけた状態から、ある特異的な立体構造にフォールドする過程である。

ランダムな構造探索では、天然状態を探し当てるのに、天文学的な時間を要するが、実際の蛋白質は、数マイクロ秒から数分のオーダーでフォールドする。このパラドクスを解決するために、2つの考え方が提唱された。1つ目は、中間体を伴うフォールディング経路が存在するために、構造探索空間が狭められているという見方 (Classical view)。2つ目は、天然の相互作用が、非天然のものに比べて、強いために、構造探索空間が狭められているという見方 (New view)。この見解では、中間体は必ずしも必要ない。さらに、中間体は、ミスフォールドしたものであるという見解も、出されている。以上のように、フォールディング中の中間体は、ミスフォールドしたものなのか、それとも、必須のものなのかということ、明らかになっていない。

このような現状から、本論文では、(1) 蛋白質のフォールディング速度 (中間体がある場合とない場合) と構造の間に、普遍的な性質があるのか? (2) もしあるとすれば、2状態 (中間体が観測されない) ・非2状態 (中間体が観測される) でその性質は違うものなのか? (3) 構造的なリアレンジメントがフォールディング速度へどのような寄与をするか? という問題に対する研究を行っている。

第一の問題に対して、個々の蛋白質のフォールディングの測定からでは、分かりえない、蛋白質に普遍的な性質を明らかにするために、非2状態フォールディング速度と構造パラメータとの関係を統計的に調べた。その結果、中間体形成速度は、蛋白質の大きさ (主鎖の長さ) や主鎖構

造の複雑さと強い相関があった。つまり、蛋白質の大きさが大きくなればなるほど、または、一次配列上、長距離の相互作用（天然の）が多ければ多いほど、中間体形成速度は遅くなる傾向を示した。また、天然状態形成速度も、蛋白質の大きさや主鎖構造の複雑さと相関があった。以上のことから、非2状態のフォールディングを示す蛋白質では、経路上の中間体は、多かれ少なかれ天然類似の主鎖構造をとり、天然状態を探しあてる上で重要な役割を果たしていることが示唆される。

第二の問題に対して、また、2状態のフォールディングと非2状態のフォールディングの類似点と相違点を明らかにするために、2状態蛋白質のフォールディング速度と構造パラメータとの相関関係と、非2状態のものとの比較した。どちらも（非2状態の中間体形成も含む）、天然の主鎖構造の複雑さと形成速度との間に強い相関があった。このことは、どちらのフォールディング機構も本質的には同一視できるかもしれないことを示唆している。言い換えれば、非2状態のフォールディングを基準に考えれば、遷移状態のエネルギー障壁の移動や中間体の不安定化などによって、単純な2状態のフォールディングが引き起こされると解釈できる。

第三の問題に対して、サブ構造間のリアレンジメントが非2状態のフォールディング速度にどのくらい影響を与えているかを調べるために、サブ構造間のリアレンジメントを模倣した粗視化モデルをたてて、その関係を調べた。その結果、遠距離のサブ構造間のコンタクト・クラスター数とフォールディング速度との強い相関が観測された。この結果は、個々のクラスターのコンタクト数ではなくて、サブ構造間のコンタクト・クラスター数がフォールディング速度を支配していることを示唆している。

本論文では、非2状態フォールディング速度と構造パラメータとの関係を調べることにより、個々の蛋白質のフォールディングの測定からでは、分かりえない、蛋白質に普遍的な性質（速度と構造パラメータの関係）を明らかにしている。その結果、2状態も非2状態のものも、速度と構造パラメータという指標で見ると、同様の性質があることを世界で始めて明らかにしている。また、サブ構造レベルで、サブ構造のコンタクト・クラスター数と非2状態のフォールディング速度との間に、強い

相関関係があることを明らかにしている。本論文の結果は、一般のフォールディング機構の解明に大きく寄与するものである。

この論文は、新井宗仁博士、桑島邦博教授との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を行ったもので、提出者の寄与が十分であると認められる。従って審査員一同は同提出者に博士（理学）の学位を授与出来ると判断する。