

氏名	西川建 にし　　かわ　　けん
学位の種類	理学博士
学位記番号	理博第260号
学位授与の日付	昭和47年9月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	理学研究科物理学第一専攻
学位論文題目	蛋白質の立体構造：表示方法及びコンホメーションの解析
論文調査委員	(主査) 教授 寺本 英　教授 浅井健次郎　教授 大西 俊一

### 論文内容の要旨

蛋白質のX線による構造解析の進歩によって、現在10種以上の蛋白質について、その内部の原子配置に関するデータが得られている。それぞれの蛋白質の特異的な三次構造は、その一次構造によって決められているというのが現在では定説になっているが、その構造の安定性についての理論的な検証は、酵素作用あるいはアロステリック効果などのメカニズムに関連して、三次構造のやわらかさの問題や、一次構造から三次構造への形成過程の問題の解明という見地からも極めて重要な課題である。そこで、蛋白質のコンホメーションについてのエネルギーを計算することが必要であるが、対象とする立体構造があまりにも複雑で、規則的な構造をもつポリペプチドについての計算方法がそのままでは適用できないため、じっさいの蛋白質についての研究はまだほとんど手がつけられていないというのが現状である。

申請者は、蛋白質についてのエネルギー計算を具体的に取扱うに際し、どうしても解決しておかねばならない基本的問題として、原子の空間的座標データを決定する新しい方法を考案し、じっさいに、ミオグロビンとリゾチームに適用して、エネルギー計算に必要な重要な結果を得ている。申請者は、立体構造を二次元的なマップによって表現することによって座標データを決定する方法を開発した、すなわち、縦横に順次に残基番号をとり、交点のます目に両残基間の相対距離  $r_{ij}$  の値を記すことによって、三角形のマップを作り、距離の値によってマップ全体を塗り分けると、特異的な構造が二次元パターンとして表現される。このマップは、距離の代りにエネルギーの値で表示すればエネルギーマップとして用いることができる。そこで、2つの異ったコンホメーション A, B について、相対距離の差  $r_{ij}^A - r_{ij}^B$  を記したディファレンス・マップを用いて、座標データを決定する方法を提唱している。そのために、まず、各アミノ酸残基の結合角結合距離は一定の形に固定されているとして、変数としては2つの二面角  $\varphi$  と  $\psi$  だけを用いることにし、この  $2N$  個の角変数によって立体構造を記述する。X線の結晶解析によって与えられている座標データと比較して、ディファレンス・マップを定量化した関数

$$f = \sum_{i,j} (r_{ij}^C - r_{ij}^U)^2$$

を最小にするように  $2N$  個の角変数を決定するのである。この計算には鞍点法を用いている。この方法によってリゾチームとミオグロビンについての X 線解析のデータを用い、電子計算機による具体的な計算を行ない、さらに原子間の衝突などを考慮した補正を行なって詳細なデータを得ている。

さらに、これらのデータをもとにして、レナルド・ジョンズのポテンシャルを用いて、エネルギーの予備的計算も行ない。今後の本格的なエネルギー計算のために必要な問題点の検討を行なっている。

参考論文のうち 1 編は本論文に関係した前駆的な研究をまとめたもので、他の 2 編はプロリン残基の回転自由度と、ポリ-L-プロリンのエネルギーを理論的に解析したもので、今後の本格的な計算の遂行にあたって、重要な資料になるものである。

### 論文審査の結果の要旨

蛋白質の特異的な機能と関係した三次構造の安定性は、それが果して一次構造によって決められているものであるかどうか、また触媒作用あるいはアロステリック効果などのメカニズムに関連して、立体構造のやわらかさの問題、さらに、一次構造から三次構造への形成過程の問題などの解明という見地から、理論的な問題として極めて重要である。しかし、対象とする立体構造があまりにも複雑で、ポリペプチドについてなされている計算方法がそのままでは適用できないため、じっさいの蛋白質の立体構造についてのエネルギーの計算はまだほとんど手がつけられていないというのが現状である。まず、エネルギーの具体的な計算のために必要な原子の立体配置の座標データを、具体的な計算に適した表現で求める方法を開発する必要がある。申請者は、X 線による構造解析のデータをもとにして、隣接残基間の二面角を変数として、もっとも信頼のおける数値的データを決定するために、二次元的な距離マップの方法を考案し、じっさいに、リゾチームとミオグロビンについて、電子計算機による具体的な結果を得た。このマップの方法は、単に距離表示だけでなく、エネルギー・マップとしても表現され、一般に蛋白質の立体構造の研究に非常に有効な方法として使用できるものである。じっさいにこのマップを用いて、原子の空間座標の決定を、X 線のデータから求めるのに、マップによって決まるある関数を最小にするという手続きを新しく提唱したことも、今後の構造解析の理論的研究に大いに寄与するに違いない。

蛋白質の立体的三次構造を二次元的に表現する極めて有効な方法として、マップ表現の方法を新しく開発し、この方法によって蛋白質の空間的原子配置の座標データを決定する計算法を提示し、具体的な例について計算の結果を与え、今後の本格的なエネルギー計算に対する指針を与えると同時に、今後検討すべき問題点を明確にした本論文は、生体高分子の立体構造の研究、とくに理論的研究の進展に基本的な寄与をしたものとして評価できる。

よって、本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。