

氏 名	大 島 玄 久 おお ばたけ もと ひさ
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	理 博 第 462 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 5 月 23 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	蛋白質の立体構造の非共有結合エネルギーによる解析

論文調査委員 (主査) 教授 大井龍夫 教授 寺本英 教授 浅井健次郎 教授 松原武生

論 文 内 容 の 要 旨

蛋白質は20種類のアミノ酸が遺伝情報によって定められた一定の配列順序で重合したポリペチド鎖であるが、一本の鎖として生成された後生理的な環境下でおのずから一定の立体構造をとり、それぞれの蛋白質に特有な機能を発現する。近年X線結晶解析によって蛋白質の立体構造が解明されてきたため構成原子の空間座標を、特異的な立体構造とアミノ酸配列との関連性の研究に利用できるようになった。また蛋白質の自然に形成される立体構造は与えられた溶媒中可能な無数のコンフォメーションの中でごく限られたものであり、熱力学的にみれば、この構造は自由エネルギー極小の状態にあると考えられる。

申請者の論文は以上の諸点に着目し、蛋白質の立体構造をエネルギー的に解析してその特徴の解明を試みたものである。申請者は16種の原子座標のわかっている蛋白質をとりあげ、簡単なファンデルワールスポテンシャルを用いてエネルギー計算を種々の角度から行った。先づ最初に各蛋白質の構成原子数と非共有結合エネルギーとの間に直線関係があり、この直線は原点でなく原子数140、残基数にして18の点を切るという新しい知見を得た。そして直線の勾配が α ヘリックスや β 構造のような2次構造の場合より急であり、蛋白の内部が密に詰まっていること、また球状となるためにある長さの鎖が必要であることを示した。

さらに一次構造上の残基間相互作用の寄与を検討し、全エネルギーを2残基間の一次構造上の距離によって分類した。その結果10残基以内での相互作用が全エネルギーの大部分を占め、それ以上離れた残基間ではそれ程強い相互作用が働いていないことを見出した。この事実は近距離、中距離相互作用の重要性を示している。次いで主鎖と側鎖の役割を個別にしらべ、蛋白質内のアミノ酸側鎖はC末端側の主鎖よりもN末端側の主鎖と強く相互作用し非対称的になっているという新しい知見を得た。

蛋白質の立体構造の特異性はその一次構造に起因しているが、申請者は各アミノ酸残基の特徴を平均エネルギーの立場から解析した。その結果表面にある親水性アミノ酸は原子当りの平均エネルギーが小さく、内部にある疎水性アミノ酸は強い相互作用を示し、中間に中性アミノ酸があるという3種の分類

が出来ること、また芳香環を側鎖にもつフェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、およびアルギニンは一次構造上はなれた残基間の相互作用が強いという事実を見出した。

さらに以上得られたアミノ酸の平均エネルギーをもとにして、一次構造できめられたアミノ酸配列から期待される局所的なエネルギーを求め、その蛋白質の2次構造との相関関係をしらべている。この相関は α -ヘリックス、 β 構造をもつ部分のエネルギーが低いということであり、一次構造から2次構造を予測する新しい道を示唆している。そして残基間エネルギーを2次的に表現したエネルギーマップを用い、蛋白質のエネルギー構造について言及している。

参考論文1は蛋白質のコンフォメーションを重心から各残基までの距離によって表現し解析したもの、参考論文2はファンデルワールスポテンシャルのエネルギー定数を気体の第2ビリアル係数から求めたもの、参考論文3はリゾチームとミオグロビンについて各残基の柔軟性を検討した論文である。

論文審査の結果の要旨

蛋白質の特異的立体構造は生理的条件下で一次構造が与えられればおのずから形成され、それぞれの蛋白質に応じた機能が発現する。この実験事実から、蛋白質立体構造の形成過程、構造を支える相互作用の解析等の研究は現在重要な研究課題の一つとなっている。しかしながらこれまで構成原子間の相互作用をもとにして、 α ヘリックスや β 構造の研究はなされていたけれども、実験的な座標の不正確さから蛋白質のエネルギー計算は未だ成功していなかった。

申請者は原子座標の実験誤差によって生ずる原子間衝突の大きい正のエネルギーを適当な値で置換し初めて蛋白質の非共有結合によるエネルギーを計算できることを示した。この得られた結果によれば、全エネルギーは蛋白質構成原子数と直線関係にあり、この関係式を用いれば立体構造未知の蛋白質でも全エネルギーを推定することができる。またこの直線が原点からずれた18残基の点を通ることは、蛋白質が特定の構造をとるためにある大きさの鎖が必要であること、かつ鎖が折れたたまる時の核の大きさを与えるものであることを示唆している。

さらに申請者は残基間相互作用の寄与によるエネルギーの内容を種々の角度から検討した。これによって得られた新しい知見は、一次構造上近い距離にある相互作用が重要な役割を果していること、また蛋白質内での相互作用が非対称的になっていることである。これまで短・中距離に働らく相互作用の重要性は指摘されていたが、定量的にこの事実を明らかにしたこと、そして蛋白質内の非対称的相互作用を見出したことは評価される。

アミノ酸配列順序によって蛋白質の立体構造が規定されることからみて、各アミノ酸の性質にそれぞれの特徴があるものと期待される。申請者の得た原子当りの平均エネルギーによる解析結果は定量的であって、アルギニンと芳香環を側鎖にもつアミノ酸が一次構造上はなれた位置の残基と強く相互作用する特徴は初めて見出されたものであり、今後の立体構造の安定性の解析に役立つものと考えられる。アラニン、グリシンのような比較的小さなアミノ酸はふつう中性アミノ酸として取扱われているが、エネルギー的にみればむしろ相互作用は強く、中・短距離相互作用に役割を果している点も新しい知見である。

蛋白質の一次構造から2次構造，さらには立体構造を予測しようとする試みは多くの人によってなされているが，多くは統計的手段であってエネルギー的な立場からのこの問題を取扱う例は殆どなかった。申請論文でなされているアミノ酸の平均エネルギーを利用した方法は，局所的なエネルギーと2次構造の間に相関関係があることからみて今後有用な手段となるものと期待される。

以上本論文は蛋白質の立体構造をエネルギーの立場から解析し，種々の興味ある，かつまた重要な知見を得ており，今後の研究に貢献する所大であると考えられる。

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。