

氏 名	多 田 宏 子
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	理 博 第 298 号
学位授与の日付	昭 和 48 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	Models for Cooperative Mechanism in Proteins Composed of Subunits (サブユニットからなる蛋白の協同機構のモデル)
論文調査委員	(主 査) 教 授 寺 本 英 教 授 富 田 和 久 教 授 恒 藤 敏 彦

論 文 内 容 の 要 旨

ヘモグロビンに酸素が結合するときの Sigmoid 型の結合曲線が, subunit 間の相互作用による協同現象によるとして興味を引いたが, こうした特性はアロステリック効果も含めて多くの酵素系で見出されている。この協同現象機構を説明するためにいくつかの興味あるモデルが, Hill, Monod et al., Koshland et al., Thompson らによって提出されているが, それぞれに相違があって, じっさいにどのような条件でどのモデルが妥当で, どのモデルが不適当かという判定は明白になっていない。

申請者は, この点を明白にする目的で, これら既出のモデルを特殊な場合として包含するようなモデルを採用し, 大きな状態知を用いて解析する統計力学的方法を提示している。subunit からなる蛋白と ligand からなる系を考え, subunit は, 可能な 2 つの conformation をとるものとする。そして, この conformation によって, その subunit の ligand に対する結合親和力が異なるとする。協同現象を生み出す相互作用としては, 2 つの異なる場合を考察している。1 つは subunit の conformation によって異なる隣接相互作用をもつ系 (conformational interaction system) であり, もう 1 つは subunit が ligand に結合しているかどうかによって依存して決まる隣接相互作用をもつ系 (occupational interaction system) である。既出のモデルはこれらの中に特殊な場合として含まれる。

申請者はこの 2 つのモデルについて大きな状態和を求め, ligand の結合率曲線と conformation の確率を, ligand の濃度の関数として計算し, 上記の 2 つのモデルで, それらが相互作用のまったくない系と比較してどのように異なるかを詳しく解析している。そして, じっさいにこの両方のモデルがともに sigmoid 型の結合率曲線を与えるが, 相互作用のない系からの変異は両者で定性的な違いがあることを示した。

さらに, これらの系に対して, monomer の 2 つの conformation に対して異なったエネルギーをもって結合するような物質 effector が存在するときに上記の性質が, どのような影響を受けるかを調べ, 両モデルでの相異を論じている。

結局、2つのモデル、conformational interaction system と occupational interaction system について、ligand の結合率曲線と、conformation の確率変化曲線が相互作用のない系と比較してどのような違いをもつかという定性的性質から協同現象の機構としてどちらのモデルが妥当であるかの判定を下す方法を提示した。

参考論文4編は、いずれも酵素反応の速度論に関する理論的研究であり、とくに構造と相互作用ならびに活性調節に関するモデルの解析ならびに試算機シミュレーションによる解析を報告したものである。

論文審査の結果の要旨

ヘモグロビンに対する酸素の結合過程や、アロステリック効果も含めて多くの酸素反応系で見出されている協同現象機構の解析は、生物物理化学の分野での重要な興味ある問題である。

申請者は、この協同機構に対して従来提出されてきたいくつかのモデルを内含するような、2つの機構モデル (conformation interaction system と occupational interactional system) を採用し、大きな状態和を用いた統計力学的手法により、ligand の結合率曲線と、conformation の変化確率を濃度の関数として求め、両モデルについての定性的な相違を解析している。従来は、じっさいの反応系に対してどの機構モデルが妥当であるかの判定が困難であったが、この解析によって、2つのモデル、C. I. S. (Monod モデルと Koshland モデルはこれに含まれる)、O. I. S. (Thompson モデルと Hill モデルがこれに含まれる) のどちらがじっさいの反応機構として妥当であるかを判定する1つの論理的手段が提示されたのである。

現状の実験技術ではまだこの方法による厳密な判定は多少困難な場合もあると思われるが、酵素反応系の協同現象過程の機構を明確にしてゆくための今後の研究の足がかりとして、酵素反応についての物理化学の分野で重要な寄与であるといつてよい。

酵素蛋白の構造と反応機構に関する理論的な研究を報告した4編の参考論文は、申請者のこの分野での秀れた見識と研究能力を示していることを合わせ考えて、申請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。