

主 論 文 要 旨

論文題名

側鎖の効果を含んだ $C\alpha G\ddot{o}$ モデルの開発とタンパクフォールディング機構解析への応用

ふりがな すぎた まさたけ
氏名 杉田 昌岳

主論文要旨

フォールディングの過程を計算機上で精密に再現することは未だに大きな困難を伴う。そのため、粗視化モデル等を用いるなど、必要な情報を取捨選択した上で計算を行う必要がある。

本研究の第 2 章では、計算コストの非常に低い $C\alpha G\ddot{o}$ モデルに側鎖の効果を取り込む事で、その性能を高める事を試みた。具体的には側鎖の効果を残基間相互作用エネルギーの多様性と、側鎖の配向を効果的に区別する拘束に分けて $C\alpha G\ddot{o}$ モデルに取り入れた。そのモデルを用いて小さなタンパクのフォールディング機構を解析した結果、protein L、protein G ではより精度の高い全原子 $G\ddot{o}$ モデルと類似の結果を再現した。また、トポロジーが複雑になるほど、側鎖の配向の効果が強い協同性をもたらすことを示した。

他方、フォールディング機構の概要は明らかになってきたものの、その詳細についてはまだ明らかになっていない点が多い。例えば、複数回の遷移を経てフォールドするタンパクのそれぞれの遷移の過程で起きている事は明らかになっていない。そこで、第 2 章で開発したモデルを用いて、複数回の遷移を経てフォールドするタンパクのフォールディング機構の解析を試みた。

第 3 章では複数の ferredoxin-like fold タンパクのフォールディング機構を解析した。その結果、複数回の遷移を経てフォールドする事が示されている U1A と 2 状態でフォールドする事が示されている S6、ADA2h のフォールディング機構の違いを再現する事が出来た。また、その遷移の回数の違いが、フォールディングのコアとなる領域の安定性や、それらをつなぐループの長さに起因している可能性を示した。

さらに、第 4 章では 2 回以上の遷移を経てフォールドする事が示されている多数のタンパクのフォールディング機構を解析し、独立して協同的にフォールドする事のできる構造単位であるフォールドンの数や特徴と自由エネルギープロファイルとの関係を調査した。その結果、元々の定義とは異なり、フォールドン同士がその一部を共有している事や、配列上の離散的な領域がフォールドンを形成する可能性がある事を示した。また、個々のフォールドンの安定性の違いが複数回の遷移をもたらすために重要である事を示唆した。