

博士論文要旨

論文題名：アミノ酸配列解析によるタンパク質構造形成における重要部位とその頑強性予測

立命館大学大学院生命科学研究科
生命科学専攻博士課程後期課程ふりがな まつおか まさなり
氏名 松岡 雅成

タンパク質はそれぞれ固有の立体構造（天然構造）へと自発的に折りたたみ（フォールディング）、生体高分子として機能を発揮する。このフォールディングに支障が生じると、タンパク質は本来の役割を果たせなくなるだけでなく、周辺環境や他のタンパク質と相互作用し致死性疾患などを引き起こす。我々の多くがこのような病に罹らずに済んでいるのは、一義的には大部分のタンパク質がミスフォールドせず、適切な天然構造を形成するからである。従って、このフォールディングに関して新たな知見を得ることは大変興味深い研究課題である。しかしながら、フォールディングは化学反応同様、多くの場合実験的に観測可能な安定的中間体が存在しない。そのため、実験により構造形成中の構造を観測しこれを特徴付けることは困難を極める。そこで観測可能な天然構造の情報に基づいて、計算機によってフォールディングを再現し特徴付ける試みなどもなされてきたが、原則として自発的な構造形成を行う以上、タンパク質のアミノ酸配列それ自体がフォールディングの特徴を含んでいるはずである。従って本研究では、構造形成に重要な役割を担う部位（構造形成ユニット）をアミノ酸配列から予測する平均距離マップ（ADM）解析法と、統計情報に基づいたポテンシャルを用い高頻度で他の領域と相互作用する領域を予測するF値解析法などの配列解析を通じてフォールディングに関する新たな知見を得ることを試みた。具体的には、2章では安定的な部分構造の組み合わせでタンパク質は表現されるという先行研究を参考に、グロビンフォールドの構造形成ユニットが他の形状の異なるタンパク質においても見いだせるかを試み、構造形成ユニットの普遍性を検証した。3章では非機能性の保存性残基が構造形成に寄与するという報告を参考に、 α 、 $\alpha + \beta$ 、 β 型のトポロジーを持つ種々のタンパク質において、構造形成ユニットと保存性残基との関係性について論じた。4章ならびに5章ではTIMバレルフォールド（ α/β 型）やフェレドキシン様フォールド（ $\alpha + \beta$ 型）の構造形成ユニットが進化の過程で生じるアミノ酸変異の影響をどの程度受けるのか観察し、構造形成ユニットそれ自体の保存性について議論した。6章では5章までに得た知見に基づき、配列を人工的に進化させることによって任意配列の構造形成ユニットのアミノ酸変異に対する耐性評価法を提案した。7章では高配列一致度にも関わらず異なる立体構造（ 3α あるいは $4\beta + \alpha$ ）をとり配列解析の困難性が予想される系に対し、配列に基づいてその構造形成機構を議論した。