



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Structural Significance of Intramolecular Interaction Network in Protein Structure [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	今野, 翔平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13671号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74151
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shohei_Konno_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 今野 翔平

審査担当者	主査	教授	武田 定
	副査	教授	武次 徹也
	副査	教授	渡慶次 学
	副査	教授	石森 浩一郎
	副査	教授	小松崎 民樹
	副査	准教授	内田 毅

学 位 論 文 題 名

Structural Significance of Intramolecular Interaction Network in Protein Structure
(分子内相互作用ネットワークのタンパク質構造における構造的意義)

本論文は、生命の基本単位として機能している蛋白質の立体構造構築の基本原理を明らかにするため、その分子内相互作用に注目し、どのような分子内相互作用がどのように組み合わせられて特定の蛋白質構造が構築されるのか、実験面と理論面から検討を進めたものである。

第1章では、蛋白質の立体構造と分子内相互作用とについての一般的な説明とその課題、特にこれまでにその重要性が指摘されながら分子論、熱力学的な検討が十分行われていない疎水性相互作用と、このような疎水性相互作用を含む分子内相互作用を数学的なネットワークとして検討する意義が述べられている。蛋白質における立体構造形成反応は、熱力学的にはアミノ酸残基間の多くの分子内相互作用の形成によるエネルギー的に有利なエンタルピー効果と立体構造形成による乱雑さの減少というエントロピー的には不利な効果に加えて、立体構造形成に伴ってポリペプチド鎖周辺から水が排出される脱水和のエントロピー効果により、わずかな負のギブズエネルギーが生じ、それが反応の駆動力となると想定されている。つまり、種々の分子内相互作用の微妙なバランスの上で、蛋白質における立体構造形成は進行している。

第2章ではこのような分子内相互作用として疎水性相互作用に注目し、この疎水性相互作用が形成されるときに誘起される脱水和を追跡することで、その熱力学的意義を定量的に議論している。脱水和は、蛋白質溶液中における水を捕捉する必要があることから、分光学的には追跡することが困難であるが、申請者は脱水和により蛋白質の体積が変化することに注目し、種々の圧力下での蛋白質立体構造形成反応の平衡定数を求め、その圧力依存性から蛋白質のモル部分体積を算出することで、立体構造形成に伴って脱水和する水の個数を見積もった。研究対象としては、紫外可視吸収スペクトルにより、その立体構造形成過程が追跡可能なヘム蛋白質の一種であるシトクロム *c* (Cyt *c*) を用い、その圧力下での測定の結果から、立体構造形成に伴い約 50 個の水分子が疎水性部位から脱水和することを見出した。一方、Cyt *c* とほぼ同様な割合で疎水性残基を有する SNase においては、疎水性部位からのこのような多数の水分子の脱水和は報告されておらず、Cyt *c* が疎水性であるヘムを含むことを考慮すると、このような多数の水分子はヘム周辺から脱水和することが示唆された。さらにこのような脱水和のエントロピー変化を見積もった結果、Cyt *c* の蛋白質立体構造形成反応における負のギブズエネルギーを超える熱力学的寄与があることが示され、Cyt *c* の立体構造形成反応が進行する上でヘムからの脱水和がその熱力学的な駆動力となっていることを提案している。以上のように、これまでの熱力学的寄与が明確ではなかった疎水性相互作用について、その形成に伴う脱水和に注目することで、定量的な熱力学的寄与を示したことは、蛋白質立体構造形成反応の分子機構を明らかにするうえで、重要な意義を有している。

さらに第3章では、このような蛋白質立体構造形成反応に重要な寄与を果たしている分子内相互作用が、どのような組み合わせになることで、蛋白質の特定の立体構造を構築するかを検討するために、蛋白質内の種々の分子内相互作用を数学的なネットワークとしてとらえ、その特徴を検討した。これまでの報告されているネットワークを用いたモデルでは、そのアミノ酸残基間の相互作用の種類を区別していないため、蛋白質の異なった立体構造をネットワーク上で区別することはできず、蛋白質の立体構造を反映したネットワークモデルは報告されていなかった。本研究では、ネットワークモデル

に蛋白質構造における種々のアミノ酸残基間相互作用を区別して取り入れることで、蛋白質の構造的特徴を区別可能なネットワークモデル「Interaction Selective Network (ISN)」を構築することに成功した。このモデルにおいては、代表的なネットワークパラメータである平均次数と平均クラスター係数との間に、蛋白質の二次構造に依存した特徴的な分布が観測され、これらの2つのパラメータを元に、二次構造を元にした蛋白質の代表的な分類である all α 構造と all β 構造を明確に分別することが可能となった。さらに、この ISN においては、その分類の基礎となるアミノ酸残基間の距離閾値に対する依存性が弱く、これは ISN の高いロバストネスを示しており、粗視化モデルとして安定したモデルであることを示している。このような蛋白質の立体構造を弁別可能で、安定性の高いネットワークモデルはこれまで報告がなく学術的意義が高いと判断できる。

第4章では、論文全体のまとめとともに、第2章で検討した個々の分子内相互作用の熱力学的性質を第3章のネットワークモデルに組み込むことにより、蛋白質の構造設計に資するモデルの構築につながることを示すことで、本論文で得られた結果と考察が、今後の当該分野の研究の推進に貢献すると結論づけている。

以上、本論文で示された結果とその考察は、蛋白質立体構造構築原理の解明において実験面、理論面で十分な貢献をすることが明らかであり、その学術的な意義も高く、本申請者は北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格があるものと認められる。