



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Unraveling the Mechanism of Functional Switching of Trigger Factor Chaperone [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	朱, 浩傑
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14903号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85572">https://hdl.handle.net/2115/85572</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Zhu_Haojie_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 朱 浩傑

	主査	教授	坂口 和靖	
	副査	教授	大利 徹	
審査担当者	副査	教授	佐田 和己	
	副査	教授	石森 浩一郎	
	副査	教授	齋尾 智英	(徳島大学先端酵素学研究所)

## 学位論文題名

Unraveling the Mechanism of Functional Switching of Trigger Factor Chaperone  
(トリガーファクターシャペロンにおける機能変換機構の解明)

本論文は、生体内における蛋白質の立体構造形成過程において重要なシャペロンネットワークにおいて、その中核的な役割を果たすトリガーファクター (TF) の機能変換機構について、その構造化学的な解明を目指したものである。第一章では 本論文の研究の背景として、これまで TF は、リボソームで合成されるペプチド鎖、つまり新生鎖と相互作用することにより、新生鎖が凝集等を起こさず、正常な立体構造形成を促進する機能を有していると想定されていたが、近年の研究から、この TF は周囲の環境変化やシャペロンネットワークの他の蛋白質と相互作用することで、正常な立体構造形成を促進すること以外の機能が発現することが示唆され、このような TF の機能制御機構については十分解明されていないことが記されている。第二章では、外部環境の要因として細胞内金属イオンによる機能制御に注目し、ある種の好熱菌においては亜鉛イオンが特異的に TF に結合し、その結果、基質蛋白質への親和性が高くなることで、基質蛋白質の凝集や異常な立体構造形成を阻害する効果が高くなることを明らかにしている。これは金属イオンによる TF の機能制御の最初の報告例となった。一方、シャペロンネットワークは異常な立体構造の蛋白質や凝集した蛋白質の分解にも寄与していることが見いだされ、TF も蛋白質分解集合体である ClpX-ClpP と相互作用することが示唆されている。しかし、TF と相互作用すると想定されている ClpX は六量体構造を示す巨大蛋白質で、その相互作用解析は困難であった。第三章では、ClpX を AAA ドメイン (ClpX(AAA)) と ZBD ドメイン (ClpX(ZBD)) に分割し、TF も基質蛋白質結合部位である TF(SBD) とそれ以外の部分 TF(PPD-RBD) に分けることで、それぞれのドメイン間での相互作用について、NMR を用いて精密に検討することに成功した。さらに第四章でも、同様に NMR を駆使して、基質蛋白質が TF(SBD) から ClpX(AAA) に受け渡されることを明らかにしている。さらに、これらの NMR による相互作用解析の結果をもとに、ドッキングシミュレーションによって、TF から ClpX-ClpP 複合体に受け渡された基質蛋白質が、ClpX の六量体構造の中心部分に形成される細孔の中に送り込まれ、最終的には ClpX と結合した蛋白質分解ドメイン ClpP によって分解されるモデルを提案している。つまり、TF は ClpX と相互作用することで、その立体構造を解き、蛋白質分解を促進させる機能を発現することが示された。第四章では、本学位論文で得られた結果を総括し、シャペロンネットワークにおける TF の機能変換、特に他のシャペロン蛋白質との共同的な機能発現の意義やその分子機構において残された課題、さらに今後の展望についてまとめられている。以上の結果と考察は学術的な意義が高く、博士（理学）を授与するに値すると判断される。