

## 論文審査の結果の要旨

氏名 大岡 紘治

タンパク質のフォールディングはタンパク質鎖が持つ三次元の立体構造が変形される物理的なプロセスであり、生体機能の実現において様々な役割を果たしている。よって、生体機能を担う特定のタンパク質のフォールディングの性質を調べることは、生命現象に対する物理的な理解の上で重要な意味を持っている。このタンパク質のフォールディングは、タンパク質をアミノ酸のポリマーとみなす粗視化された描像に基づいて平衡統計力学を用いて取り扱うことができ、分配関数から自由エネルギー地形を計算することでフォールディング機構を予測することが可能とされてきた。しかしながら、どのようなモデルでタンパク質フォールディングを取り扱うかには任意性がある。例えば、WSME(Wako-Saitô-Muñoz-Eaton)モデルはタンパク質フォールディングを取り扱うためのモデルの一例であるが、小さいタンパク質には適用できるものの、大きいタンパク質の予測には不適であるとされている。これに対して、より大きなタンパク質に適用できるように WSME モデルの拡張を行う様々な研究がなされてきている。大岡紘治氏による本論文は、WSME モデルを拡張する方向性として提案されていた仮想的なリンカーを導入する手法を、一層推し進めたものである。特に大岡紘治氏は具体的に複数の比較的大きなタンパク質に対して提案手法を実行して自由エネルギー地形を得ることで、本研究における拡張の有用性を示そうとした。

本論文の主要な部分は4章から構成されている。

第1章は General introduction であり、統計力学に基づいたタンパク質のモデルや先行研究がまとめられ、本論文の目的と構成が述べられている。

第2章では、本論文で提案する WSME モデルの拡張である WSME-L モデルの説明と、その計算手法について述べ、その上で具体的なタンパク質として HEWL(hen egg-white lysozyme)への適用を議論している。HEWL の自由エネルギー地形を WSME-L モデルで計算した結果、unfolded な状態から native な状態へのフォールディングに対する主要な経路が二つありうることを示した。また、このありうる二つの経路のうち一つは従来の WSME モデルでは見出せないことを主張した。さらに自由エネルギー地形から推定される反応速度論を議論することで、また HEWL に関する実験的に得られている結果と比較して、WSME-L モデルが有用であることを論じている。

第3章では、同様の構造を持つ4つのタンパク質、canine milk lysozyme (CML)、human  $\alpha$ -lactalbumin (HLA)、goat  $\alpha$ -lactalbumin (GLA)、bovine  $\alpha$ -lactalbumin (BLA)に、WSME-L モデルを適用した結果がまとめられている。この適用結果において、WSME-L モデルは同様の構造を持つこの4つのタンパク質のフォールディング機構の違いを表現可能であることを示している。

第4章では、WSME モデルで取り扱えない疎水性の相互作用に代表される非局所的な相互作用が含まれるようなタンパク質(apomyoglobin)を WSME-L モデルで取り扱っている。

特に WSME-L モデルにおいて疎水性残基による非局所な相互作用を導入した場合にのみ、実験での観測結果とコンシステントな自由エネルギー地形が得られることを示し、比較的大きなタンパク質のフォールディングにおける非局所相互作用の重要性を論じている。

また続く形で、5. **General Discussion** で今後の方向性が論じられており、6. **Conclusion** で本研究のまとめがなされている。また引用文献は 7. **Reference** に、謝辞は 8. **Acknowledges** に書かれている。

本論文はタンパク質のフォールディング機構を予測する統計力学モデルである WSME モデルの拡張について、比較的大きなタンパク質を扱うための仮想的なリンカーを導入する手法の有用性を、具体的な複数のタンパク質への適用を通して示したと言える。以上より、本研究は、比較的大きなタンパク質を統計力学的に取り扱うための手法の理解の深化に対し、具体的なタンパク質への適用を通して貢献していると評価することができる。

なお、本論文は新井宗仁博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となり解析を行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。