OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Extended scaled particle theory for dilute solutions of arbitrary shaped solutes : applications to solvation free energies of alkanes, alcohols, and proteins
Author(s)	入佐, 正幸
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3110196
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 26 】

氏名	入佐正幸（いりさまさゆき）
博士の専攻分野の名称	博士（理学）
学位記番号	第 12264 号
学位授与年月日	平成8年2月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Extended scaled particle theory for dilute solutions of arbitrary shaped solutes : applications to solvation free energies of alkanes, alcohols, and proteins （任意の形状の溶質分子からなる希薄溶液に対する拡張されたスケール粒子理論：アルカン，アルコール，そして蛋白質の溶媒和自由エネルギーへの応用）
論文審査委員	（主査） 教授 柳田 敏雄 （副査） 教授 葛西 道生　教授 村上富士夫

論文内容の要旨

蛋白質の機能発現にとって立体構造は重要な役割を持つ。希薄溶液状態での水中の蛋白質の立体構造を決めている要因の一つは水和自由エネルギーである。蛋白質の水和自由エネルギーを計算するための手法を今回新たに開発した。蛋白質の水和自由エネルギーを計算することは，現在の計算機の能力をもってしても分子動力学の手法では非常に困難である。そこで，液体化学で広く低分子に用いられているスケール粒子理論を用いる手法を考案した。これまでのスケール粒子理論では球形の溶質分子しか扱えなかったため，スケール粒子理論を任意の形状の溶質分子からなる希薄溶液に適応できるように拡張した。拡張されたスケール粒子理論を，疎水水和をしている無極性分子であるアルカン（メタンからデカン）に応用し水和自由エネルギーの計算をしたところ実験値と良く一致した。次に，極性分子への適応を可能にするため，静電相互作用の水和自由エネルギーへの寄与を計算する方法である，ポアソン・ボルツマン方程式と拡張されたスケール粒子理論を組み合わせた。疎水的な部分と親水的な部分があるアルコール（メタノールからヘキサノール）に応用し水和自由エネルギーの計算結果と実験値と比較したところ良い一致をみた。実際の蛋白質での応用例として，avian pancreatic polypeptide（36残基）とactin（372残基）の2つの蛋白質にこの手法を応用し水和自由エネルギーの計算を行った。また，蛋白質の低温変性に重要であると考えられている，疎水水和の温度依存性への構造（天然状態と非天然状態）の影響を，avian pancreatic polypeptide について計算した。その結果，疎水水和が低温変性の要因となりうることを確認できた。今回の手法は以下の3つの利点を持っている。1.計算時間が従来の分子動力学法による手法に比べ100分の1以下である。2.分子動力学法でシミュレーション時間の不足の問題として指摘される，水の構造のサンプリングの不十分さの問題が全く起こらない。3.蛋白質の露出表面積を用いる経験的な手法と比較した場合，溶液の状態（温度，圧力，塩濃度）に応じて，低分子での実験によりパラメーターを決めなおす必要が無い。今回の新しい水和自由エネルギーの計算手法は，蛋白質の安定性の問題に適応できるだけでなく，モーター蛋白質などの比較的大きな蛋白質の水中での分子間力の計算へ応用されることが期待される。

論文審査の結果の要旨

蛋白質やその集合体の構造や機能を解明するための重要な手法のひとつとして計算機実験がある。本論文では蛋白質の水和自由エネルギーの新しい計算手法の開発及び応用に関して行った研究をまとめたものである。

本論文の成果は以下の3つの章に説明されている。まず第2章では，蛋白質の水和自由エネルギーのうち疎水効果の寄与の計算に，液体化学で広く低分子に用いられているスケール粒子理論を用いることを提案している。蛋白質に応用するために，スケール粒子理論を任意の形状の溶質分子に適応できるよう拡張を行った。拡張されたスケール粒子理論をアルカンに応用し，無極性分子への応用が有効であることを示している。この手法では，分子動力学法などの他の手法で起こる水の構造のサンプリングの不十分さの問題が全く起こらない。第3章では，極性分子への適応を可能にするため，静電相互作用の水和自由エネルギーへの寄与を計算する方法である，ポアソン・ボルツマン方程式と拡張されたスケール粒子理論を組み合わせた。この方法をアルコールに応用し，極性分子への応用も有効であることを示している。計算時間は従来の分子動力学法による手法に比べ100分の1以下になった。第4章では，実際の蛋白質での応用例として，avian pancreatic polypeptide と actin の2つの蛋白質の水和自由エネルギーの計算を行った。また，疎水水和の温度依存性への構造の影響を，avian pancreatic polypeptide について計算した。その結果，疎水水和が低温変性の要因となりうることを確認している。

以上のように，本論文で示された手法は，蛋白質の水和自由エネルギーを計算する手法として蛋白質の安定性の問題に応用可能である。また，水から蛋白質やその集合体へ働く実効的な力が水和自由エネルギーにより計算できることから，今回の手法をモーター蛋白質などの比較的大きな蛋白質の水中での分子間力に応用することも可能である。

以上のように，本論文は蛋白質やその集合体の構造や機能に関する物理化学および生物物理学的研究に貢献するものであり，博士論文として価値あるものと認める。