



Title	マルチカノニカル分子動力学シミュレーションによる蛋白質の天然構造探索
Author(s)	池部, 仁善
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58503">https://hdl.handle.net/11094/58503</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

【83】

氏 名	池 部 仁 善
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 6 8 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	マルチカノニカル分子動力学シミュレーションによる蛋白質の天然構造 探索
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中村 春木 (副査) 教 授 菊池 誠 教 授 水口 賢司

#### 論 文 内 容 の 要 旨

蛋白質はアミノ酸が鎖状に連なって出来た生体高分子であり、全ての生物を形作る主要成分である。このアミノ酸の鎖は多くの場合、生体条件下で固有の立体構造に折れ畳まり（蛋白質のフォールディング）、その形によって固有の機能を發揮する。つまり、蛋白質の天然構造決定や構造形成のメカニ

ズムの解明は、蛋白質の機能について調べる上で必要不可欠である。時間的・空間的に高解像度な解析を必要とするこれらの問題を解明するには、蛋白質の構造変化を逐一追跡することができるコンピューターシミュレーションが力を発揮する。本研究では、古典力学に基づくシミュレーションの中では最も精度の高い、全原子蛋白質・ explicit 溶媒モデルを用いた分子動力学 (Molecular Dynamics, MD) シミュレーションを用いる。しかし、このモデルを用いたシミュレーションは、非常に長い計算時間を必要とするため、従来の MD 手法では蛋白質のフォールディング過程全てを再現することは難しい。そこで本論文では、従来の手法よりも強力な構造サンプリング法である、マルチカノニカルMD (Multicanonical MD、McMD) によって蛋白質の天然構造の再現に挑戦した。

本論文で行われた研究の目的は、 McMD を用いて蛋白質の天然構造再現やその構造形成メカニズムの解明に挑戦し、より大きく複雑な構造を持つ蛋白質にも適応できるように改良することである。最初の研究では、従来の研究手法によってその立体構造を調べることが難しかった、構造的揺らぎの大きい蛋白質、水中アミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) ペプチド断片の構造集団 (アンサンブル) を調べた。A $\beta$  がとりうる様々な構造の中には、有機溶媒中で安定であるヘリックス構造や、アミロイド纖維化に関わる可能性のある二種類の  $\beta$  ヘアピン構造等の、いくつかの特徴的な構造が含まれていることを発見した。これにより、 McMD は従来の手法では調べることの難しかった、構造揺らぎの大きい蛋白質の構造探索を行うことができる有用な手法であることを示した。二つ目の研究では、蛋白質の天然構造をより正確に再現できる力場の改良に関する研究を行った。この研究では、二次構造予測法に基づく新しい力場を使用した、  $\alpha$  ヘリックスと  $\beta$  シートの両二次構造を含む蛋白質への McMD 計算の例を示した。この結果より、力場パラメーターの改良だけではない、新しい力場改良の方向性を示唆することができた。三つ目の研究では、より速く蛋白質の立体構造を探索するための新しい McMD の計算法を定式化し、小さいペプチド系においてその計算効率を確認した。このペプチド系のテスト計算により、この手法は速く蛋白質の立体構造を探索できるだけではなく、より多様な構造を探索することができる手法であることも明らかにされた。四つ目の研究では、天然構造探索を目的とする全原子モデルシミュレーションの中ではこれまで最も大きな、57残基蛋白質の系に上記の新しい McMD 計算法を適応し、その構造サンプリングに挑戦した。この計算から得られた室温相当の構造アンサンブルは、天然構造と同じトポロジーを持つ構造を最小自由エネルギークラスターとして含んでいた。また、天然構造中で形成される二つのヘリックスのうち、片方が比較的不安定であること、そのヘリックス形成が、もう片方のヘリックスとの間の疎水性相互作用によって安定化されること等、この蛋白質のフォールディングにおけるいくつかの示唆を与えることができた。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、マルチカノニカル分子動力学を用いて、タンパク質のアミノ酸配列情報からその天然構造を再現し、そのフォールディングメカニズムを解明する、そして、本手法をより大きく、複雑な構造を持つタンパク質に対して適応できる様に改良することを目的としている。タンパク質のエネルギー地形は多くの準安定構造を持つ起伏の激しい形状をしているため、有限時間の計算機シミュレーションでタンパク質のフォールディングを再現することは生物学における難問の一つとして知られている。申請者はマルチカノニカル分子動力学法を用いてこの問題に取り組んでいる。

より大きく、複雑な構造を持つタンパク質に本手法を適応するための研究として、まず力場の検討が行われている。申請者は現存する二種類の力場を二次構造予測に基づいてうまく混合させることによって、これまで再現することの出来なかった、ヘリックスとシートの両方を含むタンパク質の天然構造再現に成功した。もう一つの研究では、マルチカノニカル分子動力学の新たな並列化手法を定式化した。この手法は、従来よりも速く、正確な構造サンプリングを可能にした。

アミノ酸配列からの天然構造再現と、フォールディングメカニズムの解明に関する研究では、構造的揺らぎの大きい蛋白質や、これまでの手法では実現することができなかった 50 残基を超える大きなタンパク質の構造探索を行い、成果を挙げている。

これらの研究は、タンパク質の計算機シミュレーション分野において新しい知見を与え、大きく貢献するものと考えられるため、博士 (理学) の学位に値するものと認める。