



Title	蛋白質周辺における水分子ダイナミクスの分子動力学シミュレーションによる解析
Author(s)	梅澤, 公二
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58514
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【82】				
氏 名	うめ ぎわ こう じ	梅 澤 公 二		
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)			
学 位 記 番 号	第 2 4 6 8 6 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	蛋白質周辺における水分子ダイナミクスの分子動力学シミュレーション による解析			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中村 春木 (副査) 教 授 木下 修一 教 授 阿久津泰弘			

論 文 内 容 の 要 旨

蛋白質に代表される生体分子が機能するためには水が必須である。また機能するためには水中で相手となる基質と結合しなければならない。水中での相互作用は水分子の影響を大きくうける。水分子の配向と並進運動は長距離の物質間相互作用に寄与する。なぜならば水分子の配向は誘電率や溶質の電場に、並進運動は疎水性相互作用にそれぞれ関連しているからである。これまでに蛋白質周辺について、水分子の配向が2 0 0ピコ秒以上の長時間にわたりそろうことが示されている。一方で、純水の理論計算からは水分子の水素結合のかけ代わりとともに集団的な運動が起こることが報告されている。そこで、次の疑問が浮かぶ。蛋白質周辺の水分子には特徴的な並進運動が存在するのだろうか？さらにこの疑問を進めて、蛋白質の機能と水分子の動きに関連はあるのだろうか？である。これらの疑問について研究を行った。研究手法には分子動力学シミュレーションを用いた。分子動力学シミュレーションからは原子の位置がスナップショットとして時系列で得られる。その時系列スナップショットについて詳細な解析を行った。

蛋白質はアミノ酸で構成されている。はじめにアミノ酸単体の水和について解析を行った。アミノ酸2 0種類の周りに存在する水分子の動径分布、配向、滞在時間を算出した。荷電アミノ酸の側鎖周辺には水素結合によって配向した水分子が高い密度で存在し、その滞在時間も他のアミノ酸と比べ長時間存在した。疎水性アミノ酸周辺では水分子の密度は低く、滞在時間も短かった。アミノ酸ごとの水分子の滞在時間は荷電アミノ酸、極性アミノ酸、疎水性アミノ酸の順に短くなる傾向がある。

次に球状蛋白質YhhPについて解析を行った。蛋白質からの距離を変数とする水分子の拡散係数を算出した。蛋白質近傍では拡散係数が小さくなっており、水分子の並進運動が抑えられていることが示された。また水分子は蛋白質表面に対して水平に動く傾向があることが示された。これらの結果は他の理論研究や実験からも同様な報告がある。続いて、水分子の集団的な並進運動について解析を行った。水分子の並進運動の方向がどのくらいそろっているのかを水分子間距離を変数として算出した。その結果、水分子は約12 Å離れていても同じ方向へ並進運動する傾向があることが明らかとなった。そこで、半径6 Å以内に存在する水分子について並進運動の平均を算出し表示することで、水分子の集団的並進運動を可視化した。すると、特徴的な三つのパターン（順流、渦、Drying/Wetting流れ）が見てとれた。これを水流れパターンと名付けた。

蛋白質の機能と水流れパターンに関連があるのかどうかを調べるため、ヒトリゾチーム周辺の水流れパターンについて解析を行った。三つの水流れパターンを表す関数を定義し、その値をリゾチ

ーム周囲の場所ごとに算出した。ヒトリゾチームは糖を基質とする加水分解酵素であり、蛋白質表面には基質が結合するためのクレフトが存在する。面白いことに、クレフト周りではリゾチームの別の表面付近に比べ、頻繁に水流れパターンが起きていることが明らかとなった。さらに、Drying/Wetting流れと水の密度の間に相関が得られた。Drying流れが起きるとその場の密度は減少し、Wetting流れが起きると密度が増加する。水の密度減少は溶質-溶質相互作用においてエントロピー変化に関連し、遷移状態となりうる重要な過程である。よって、Drying流れがクレフト付近で起きやすくなっていることから、蛋白質は基質結合を円滑に行なうために周囲の水分子の動きを調節しているのではないだろうか。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

蛋白質は水分子に囲まれた状態で存在しており、相手となる基質と相互作用することで機能を発揮している。水中での物質間相互作用は水分子の配向と並進運動による誘電率やエントロピーの増加を介して長距離に及ぶことが報告されている。また、純水に対する計算から集団的な並進運動を示すことが知られている。申請者はこれらをヒントに分子動力学シミュレーションを用いて、蛋白質周辺にも集団的な水分子の並進運動が存在し、それが蛋白質の機能と結びついている可能性を示した。申請者は、球状蛋白質YhhP周辺の水分子について特徴的な3つの流れパターン（Drying/Wetting流れ、渦、順流）を見出した。続いて、酵素活性をもつヒトリゾチームの基質結合部位の周りで流れパターンが起きやすくなっていることを明らかにし、水の流れが基質結合を促進させる可能性を示した。水流れパターンという新しい視点を用いて、蛋白質の基質結合に関する理解を深める内容であった。研究と発表内容を総合的に判断すると、申請者が学位を受けるに値するものと認める。