

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 浦野 諒

論 文 題 目 Prediction of Membrane Protein Structures by
Replica-Exchange Method and Development of More Efficient
Replica-Exchange Methods

(レプリカ交換法による膜タンパク質の立体構造予測と
より効率的なレプリカ交換法の開発)

論文審査担当者

主査	名古屋大学大学院理学研究科	教 授 Ph.D.	岡本 祐幸
委員	名古屋大学大学院理学研究科	教 授 理学博士	神山 勉
委員	名古屋大学大学院理学研究科	教 授 理学博士	上羽 牧夫
委員	名古屋大学大学院理学研究科	准教授 博士(理学)	倭 剛久
委員	名古屋大学大学院理学研究科	准教授 博士(理学)	榎 互介

論文審査の結果の要旨

タンパク質は二十種類のアミノ酸の連なりとして合成され、天然構造と呼ばれるヘリックスやシート等で構成された三次元の立体構造をとる。これらのアミノ酸配列と構造、機能の関係の解明は生物物理学における基本課題の一つである。生体膜中に存在する膜タンパク質は、細胞内外の物質の輸送に関係する重要な機能を持っている。その天然構造は種々の実験により同定されてきたが、計算機シミュレーションによる決定は、現在の高い計算機の性能をもってしても困難である。Kokubo and Okamoto (2004,2009)は、膜環境を陰溶媒モデルで表し、さらにレプリカ交換法を導入することによって構造探索効率を上げて、小さい膜タンパク質において、天然に近い構造を得た。しかし、膜貫通ヘリックスを剛体として扱うなど、構造予測法としては不十分な点があった。

以上を踏まえて、申請者は膜タンパク質の安定構造予測法の改善を行った。まず、レプリカ交換法について二種類の改良を行った。第一の改良はレプリカ交換を行うときにモンテカルロの判定法による擬似乱数を用いずに、熱浴法に基づいた微分方程式により交換するレプリカ対と交換のタイミングを決めてレプリカ交換を行う方法を提案した。提案した手法が二次元イジングモデルにおいて、従来のレプリカ交換法の結果を再現することを確認した。第二の改良は、従来ランダムウォークにより決まっていた各レプリカのとる温度の経路を、詳細釣り合い条件を満たしつつ固定することで、レプリカ交換法の効率の指標の一つである最高温度と最低温度の間の往復回数を最大化したことである。当該手法を二次元イジングモデルに対して実行し、従来の手法に比べて平均で二倍程度の往復回数を得られることを示した。

また、Kokubo and Okamoto の手法を拡張し、主鎖のヘリックス構造のたわみを許容し、膜環境中のヘリックス構造のゆがみの自由度を導入した。この新手法を三種類の構造既知の膜タンパク質に対して適用した。新手法によりアミノ酸配列情報だけから自由エネルギー極小構造として天然構造に近い構造が得られた。また、申請者はバクテリオロドプシンの解析結果から、予測された安定構造の中に、ヘリックスの凝集による補欠分子レチナール挿入のための空孔が自発的に形成されることを確認した。この事実は過去の実験結果と整合する。さらに、ヘリックス構造の曲りの再現性と周囲の相互作用を比較することで、膜貫通ヘリックス構造の屈曲位置はアミノ酸配列だけで決定されており、曲がりの方向と程度は周囲との相互作用により決定されるという仮説を得た。

以上のように、申請者は、レプリカ交換法の改良を行うことで、より構造探索効率の高い手法を提案して、その妥当性を確認した。また、膜タンパク質の立体構造予測法を一般化することにより、より多くの膜タンパク質に適用できるようにし、その有効性も示した。よって、申請者は博士（理学）の学位を授与されるに相応しいと認められる。