

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 山田 達矢

論 文 題 目 粗視化モデルを用いたバクテリオロドプシンの
力-距離曲線の計算機シミュレーション

論文審査担当者

主 査	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	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	野口 巧
委 員	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	博士 (理学)	宮崎 州正
委 員	名古屋大学大学院理学研究科	准教授	博士 (理学)	楨 亘介

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

膜タンパク質は生物の全遺伝子のおよそ 20~30%にコードされており、生命活動の維持に重要な役割を果たす。そして、その構造と運動は、細胞内外の物質移動や情報伝達、および生体エネルギー変換の機構に深く関わっており、それらの解明は生物物理学における中心的な課題の一つである。ところが、生体膜内に局在するタンパク質の構造解析や物性測定は、水溶性のタンパク質に比べて、より困難を伴うことが多い。

近年、膜タンパク質の挙動を一分子レベルで直接測定する実験的手法が開発された。原子間力顕微鏡のカンチレバーの探針を用いて膜内のタンパク質の末端ループを捕捉し、膜外に引抜くと、探針に作用する力と引抜いた距離との間の関係(力-距離曲線)を計測できる。典型的な力-距離曲線は多数のピークを持った鋸歯状の形状を示す。その形状は膜タンパク質の種類ごとに固有であり、各々の分子構造の個性を反映している。このように、膜中で安定に折り畳んでいる膜タンパク質をほどいて行く強制アンフォールド過程で計測される力-距離曲線には、膜タンパク質の立体構造形成機構やエネルギーランドスケープに関する重要な情報が含まれていると考えられる。しかし、力-距離曲線の形状を明確に説明する実験的および理論的な根拠は、今日まで十分に得られていなかった。

そこで申請者は、力-距離曲線上にピークが出現する仕組みを解明するために、典型的な 7 回膜貫通型ヘリックス構造を有する膜タンパク質、バクテリオロドプシンのコンピューター・シミュレーションを実行した。まず、長時間の強制アンフォールド過程を再現するため、ポリペプチド鎖の粗視化モデルを開発した。このモデルでは、個々の膜貫通ヘリックスを形成する相互作用に着目し、この相互作用が力-距離曲線を特徴付けていると考えた。そして、ヘリックス内部の水素結合及びアミノ酸残基の膜への親和エネルギーをポテンシャル関数に導入した。

次に申請者は粗視化シミュレーションを実行して、得られた力-距離曲線が、原子間力顕微鏡による測定結果を再現することを示した。特に、ピークの位置は実験結果と良く一致した。さらに強制アンフォールディング過程の解析を進めた結果、力のピークに相当するアンフォールディング中間体を同定し、それらの立体構造は 10 個のタイプに分類できることを示した。また、シミュレーションによる力-距離曲線の引抜き速度依存性を理論的に解析することにより、バクテリオロドプシンのエネルギーランドスケープを推定した。そして、個々のピークに対応する自由エネルギー障壁の幅と高さを見積もり、それらは実験結果を再現することがわかった。また、アンフォールディング中間体の構造解析の結果、膜界面領域近傍のアミノ酸の疎水性および親水性が自由エネルギー障壁の形成にとって重要であることが示唆された。

これらの成果は、膜タンパク質の立体構造形成機構を分子論的に明らかにしたものであり、高く評価される。また、膜タンパク質の粗視化シミュレーション手法を確立し、今後の理論的研究に先鞭をつけた点でも評価される。以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を与えられるに相応しいと認められる。