

学位論文の要約

題目：球状錯体超分子の分子動力学シミュレーションー立体構造予測から天然変性たんぱく質の認識機構までー

氏名：多知 裕平（理論生物化学物理（TB）研究室）

金属と配位子（リガンド）を構成要素とした球状の錯体超分子は、特異な反応場として活用され、また、外部修飾によって観測が困難な生体環境を模倣したり、たんぱく質を内包するための新規な実験ツールとして用いられる等、数多くの応用例が報告されている。この超分子は自由エネルギー最小状態として自己組織的に構築される。従って、錯体超分子の機能化の解明はボトムアップの分子設計において重要である。

錯体超分子の化学修飾による機能化には、立体構造の情報や、熱揺らぎの下での分子論的な理解が重要となる。しかし、それらを実験によって直接観察することは容易ではない。分子動力学（MD）法は運動方程式を解析的に解くことができない多体系を考察する際に有用な計算化学的な手法である。申請者は、MD法によって球状錯体超分子の立体構造の予測と、球状錯体による生体糖鎖クラスターの天然変性たんぱく質認識機構について研究した。

申請者は、最初に球状錯体超分子 $M_{12}L_{24}$ の立体構造予測法としてレプリカ交換分子動力学（REMD）法を提案し、実際に適用した。球状錯体超分子 $M_{12}L_{24}$ は、くの字形のリガンド（L）と金属イオン（M）から構成される。一般に、X線結晶構造解析を用いて球状錯体の立体構造を決定するのは困難であり、REMD法はその困難を克服する手法として期待される。結果として、既知の結晶構造と同じ T_d 対称性を持つ立体構造を予測した。更に、結晶構造に類似しているが、異なる対称性 C_{3v} を持つ立体構造をも予測した。

次に、球状錯体 $M_{12}L_{24}$ を足場とした新規な生体糖鎖クラスター環境による、アミロイド β 40(A β 40)の認識機構を研究した。A β 40は、アルツハイマー病の原因たんぱく質である。この糖鎖クラスターとの相互作用は、神経細胞において毒性を持つ凝集体形成の初期過程である。そのため、超分子化学に留まらない病理学的重要性を持つ。結果として、A β 40のアミノ酸配列 HHQ(13-15)領域が糖鎖クラスター認識に重要であることを示した。これは実験的な先行研究とよく一致した結果であり、糖鎖クラスターの A β 40 の認識機構に定量的な説明を与える。この認識機構は、立体構造に立脚したアルツハイマー病の予防薬の設計に指針を与える。加えて、A β 40の糖鎖クラスター認識に共役した立体構造の変化を発見し、その構造変化機構も提案した。これらの結果は、生理条件下で決まった立体構造をとらない A β 40 が、生体糖鎖クラスターによって毒性を持つ凝集体への核生成に繋がる立体構造的な修正を受けることを示唆している。

上記の結果は、錯体超分子の機能化に指針を与え、MD法による計算化学的なアプローチによる分子設計に有用性を示す結果である。