

岡崎 圭一（特任准教授（若手独立フェロー））（2016年6月1日着任）

A-1) 専門領域：理論生物物理学

A-2) 研究課題：

- a) 糖鎖分解型モーター・キチナーゼの1方向性運動メカニズムの解明
- b) トランスポーター  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiporter のイオン輸送メカニズムの解明
- c) タンパク質が引き起こす大規模生体膜変形メカニズムの解明

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) キチナーゼは甲殻類などの外骨格の主成分であるキチン鎖を分解しながら1方向に進むリニア分子モーターである。その動作メカニズムに実験家（飯野グループ）と共同で取り組んだ。1分子実験によるステップの検出とその速度論的解析により **Burnt-bridge** メカニズムによって1方向性の運動が実現されていることが分かった。さらに、全原子分子動力学シミュレーションによりステップ運動に対応する原子レベルのメカニズムが分かってきた。特に、触媒サイトにあるグルタミン酸のプロトネーション状態がキチン鎖を引き込むのに重要であることが分かった。
- b) ナトリウムイオンとプロトン細胞の内外で交換するトランスポーター  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiporter は、細胞内のイオン濃度調節などにかかわっており、創薬ターゲットにもなっている。そのイオン輸送メカニズムに迫るために、まずイオン結合サイトの交互アクセスを可能にするタンパク質の構造変化を、低解像度電顕データを用いた構造モデリングなどにより明らかにした。さらに、内向き・外向き開状態間の構造遷移ダイナミクスを遷移パスサンプリング手法により明らかにした。その結果、疎水性ゲートの存在が明らかになり、イオンの漏れを防ぐのに役立っていることがわかった。この疎水性ゲートの残基を実験的に変異させることで、元の野生型より早くイオンを輸送する変異体が得られた。
- c) 細胞中で生体膜は様々な形状をしている。ミトコンドリアのクリステやゴルジ体など様々な形状・曲率を持った構造が見られるが、その形成メカニズムは必ずしも良くわかっていない。このマイクロメートルスケールの大規模生体膜変形メカニズムを粗視化モデルによるシミュレーションで明らかにする。現在、F-BAR タンパク質・生体膜系の全原子粗視化シミュレーションを行っていて、膜上でのタンパク質の会合や膜の曲率センシングの様子が分かってきた。

B-1) 学術論文

**A. NAKAMURA, K. OKAZAKI, T. FURUTA, M. SAKURAI and R. IINO**, “Processive Chitinase is Brownian Monorail Operated by Fast Catalysis after Peeling Rail from Crystalline Chitin,” *Nat. Commun.* **9**, 3814 (12 pages) (2018). doi:10.1038/s41467-018-06362-3

B-4) 招待講演

**K. OKAZAKI**, “Simulations of functional dynamics in biomolecular machines: motor, transporter and sensor,” 理論生物物理研究会～理論生物物理のこれからを考える～, 京都大学大学院理学研究科生物物理学教室, 京都, 2018年6月.  
岡崎圭一, 「生体分子マシンにおける機能ダイナミクスの解明」, 生物物理若手の会第58回夏の学校, ぎふ長良川温泉ホテルパーク, 岐阜県岐阜市, 2018年8月.

**K. OKAZAKI**, “Mechanism of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter from transition-path simulations: Making faster transporter based on mechanism,” Workshop: Trends in Computational Molecular Biophysics, Kanazawa, November 2018.

**K. OKAZAKI**, “Estimating dynamic energy landscape of biomolecular motors from single-molecule trajectories: Application to a linear motor chitinase,” An Update on Molecular Motors: Open Challenges and New Perspectives, Sendai, November 2018.

**K. OKAZAKI**, “Transport mechanism of sodium/proton antiporter from transition-path simulations,” The 2<sup>nd</sup> workshop on Advances in Theory and Computation of Complex Systems—Biological Systems, Nanjing (China), December 2018.

B-6) 受賞, 表彰

岡崎圭一, 日本生物物理学会若手奨励賞 (2014).

B-7) 学会および社会的活動

学会の組織委員等

分子シミュレーションスクール世話人 (2016–2018).

日本生物物理学会分野別専門委員 (アロステリズム) (2017).

日本生物物理学会運営委員 (2010–2011).

その他

Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO), Innovational Research Incentives Scheme, external reviewer (2017).

B-8) 大学での講義, 客員

京都大学薬学研究科, 非常勤講師, 「基礎物理化学特論」, 2018年6月15日.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(B), 「トランスポーターの基質輸送速度を変える変異の理論的予測」, 岡崎圭一 (2018年–2020年).

自然科学研究機構融合発展促進研究プロジェクト, 「バイズ推定を用いた生体分子モーターの動作メカニズムの解明: 一分子実験と分子シミュレーションの橋渡し」, 岡崎圭一 (2016年–2018年).

日本学術振興会海外特別研究員, 「生体分子モーターにおけるアロステリック遷移の自由エネルギー計算」, 岡崎圭一 (2012年–2014年).

日本学術振興会特別研究員(PD), 「分子モーターの動作機構のマルチスケールな解析: 全原子・粗視化シミュレーション」, 岡崎圭一 (2009年–2012年).

C) 研究活動の課題と展望

本グループでは, 生体分子マシンの機能ダイナミクスを理論的な手法で解明して, そのデザイン原理を探求する研究を進めている。今年度は, キチナーゼの1方向性運動に関する研究が論文として出版された。他のテーマに関しても, シミュレーションを進めていて結果が得られてきている。このようなシミュレーションによるメカニズム解明と並行して, デザイン原理に関する研究も進めていて, トランスポーターにおいて野生型よりも早い変異型を得ることに成功したり, バイオセンサー開発にも取り組んでいるところである。