

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) 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
- b) F-BAR タンパク質 Pacsin1 が引き起こす生体膜変形メカニズムの解明
- c) 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

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) ナトリウムイオンとプロトンを細胞の内外で交換するトランスポーター  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiporter（交換輸送体）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と長時間平衡 MD シミュレーションより明らかにした。さらに、交互アクセスにおける構造変化ダイナミクスを、遷移パスサンプリング手法を用いた MD シミュレーション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て相互作用を弱めることで、元の野生型より速くイオンを輸送する変異体が得られた。これは、構造変化の遷移状態バリアが下がったことによって交互アクセスの速度が上がったことによると考えられる。
- b) 細胞において生体膜はダイナミックに変形し、エンドサイトーシスなどで見られるように一部切り離されて袋状構造（ベシクル）を作って細胞内外の物質輸送に使われる。このような生体膜変形は、一連のタンパク質が誘起している。その一つが F-BAR タンパク質であり、その中でも Pacsin1 というものに我々は注目した。Pacsin1 は、生体膜を様々な直径のチューブやベシクルに変形することが知られている。このような多様な膜変形能の分子メカニズムを解明するため、Pacsin1・生体膜系の全原子・粗視化シミュレーションを行った。まず、全原子 MD シミュレーションにより Pacsin1 が膜上で構造変形することが見られた。これを参照として、粗視化 MD におけるタンパク質力場を調整した。次に、粗視化 MD シミュレーションにより Pacsin1 の膜上での会合と会合複合体による膜変形のシミュレーションを行った。そこで得られた膜の曲率は、実験で見られていた太いチューブの曲率を説明することができた。また、バックルした膜を用意して、その曲がった膜上で Pacsin1 がどのように曲率をセンシングするかシミュレーションで調べた。その結果、Pacsin1 がセンシングした曲率は、縞模様のチューブやベシクルの曲率を説明できることがわかった。
- c) 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 Brownian ratchet 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。このメカニズムの背後にある自由エネルギープロファイルと拡散係数を、隠れマルコフモデルに基づいた新規手法を開発して、推定している。

B-1) 学術論文

**K. OKAZAKI, D. WÖHLERT, J. WARNAU, H. JUNG, Ö. YILDIZ, W. KÜHLBRANDT and G. HUMMER**, “Mechanism of the Electroneutral Sodium/Proton Antiporter PaNhaP from Transition-Path Shooting,” *Nat. Commun.* **10**, 1742 (10 pages) (2019). doi: 10.1038/s41467-019-09739-0

**M. I. MAHMOOD, H. NOGUCHI and K. OKAZAKI**, “Curvature Induction and Sensing of the F-BAR Protein Pacsin1 on Lipid Membranes via Molecular Dynamics Simulations,” *Sci. Rep.* **9**, 14557 (11 pages) (2019). doi: 10.1038/s41598-019-51202-z

B-3) 総説, 著書

中村彰彦, 岡崎圭一, 古田忠臣, 櫻井 実, 飯野亮太, 「キチン加水分解酵素は熱ゆらぎを利用して1方向に動きながら結晶性バイオマスを分解する」, *生物物理* **59(6)**, 330–333 (2019).

B-4) 招待講演

岡崎圭一, 「遷移パスサンプリングによる膜輸送タンパク質の基質輸送メカニズムの解明」, スーパーコンピュータワークショップ 2018, 岡崎市, 2019年1月.

**K. OKAZAKI, A. NAKAMURA and R. IINO**, “Dynamic energy landscape of a linear motor chitinase from single-particle tracking trajectories,” The 57<sup>th</sup> Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Miyazaki (Japan), September 2019.

**K. OKAZAKI**, “Molecular simulation and modeling of functional dynamics in F<sub>0</sub>F<sub>1</sub> ATP synthase,” 2<sup>nd</sup> Tokyo ATPase Workshop, The University of Tokyo, Tokyo, September 2019.

岡崎圭一, 「生体分子マシンにおける機能ダイナミクスの分子シミュレーション」, 第12回ChemBioハイブリッドレクチャー, 東京大学, 東京, 2019年10月.

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 (2016–2019).

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-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。本年は、トランスポーター  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiporter についてと F-BAR タンパク質 Pacsin1 についての論文をそれぞれ出版することができた。さらに、糖鎖分解型モーター・キチナーゼの1方向性運動モデル推定についても論文にまとめているところである。このようなメカニズム解明の研究と並行して、シミュレーションを用いた合理的デザインによるバイオセンサー開発も進めているところである。