

## 岡崎圭一（准教授）（2020年12月1日着任）

大貫 隼（助教）

小林 稜平（学振特別研究員）

MAHMOOD, Md Iqbal（特任研究員）

千葉 史朱香（事務支援員）

A-1) 専門領域：理論生物物理学

A-2) 研究課題：

- a) 分子モーターの1方向性運動メカニズムの解明
- b) トランスポーターの輸送メカニズムの解明
- c) タンパク質が引き起こす細胞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) 分子モーターは、生体内でATP加水分解エネルギーなどの化学エネルギーを消費して、1方向性の運動をするタンパク質である。また、このような運動を阻害する因子が存在することが知られている。一例として、回転モーターF<sub>1</sub>-ATPaseの回転運動を阻害するIF<sub>1</sub>があるが、興味深いことに、阻害状態を解除するには合成方向に回転させる必要があり、ここで再び1方向性の運動が必要になる。この1方向性の阻害状態解除メカニズムを分子シミュレーションによって解明する。シミュレーション中に、回転子にトルクをかけて加水分解・合成方向のそれぞれに回転させて、阻害因子・回転子の相互作用、回転に伴う仕事等の観点から解析を行なっている。
- b) シュウ酸は多量に摂取すると、体内で尿管結石等の症状を引き起こす。このシュウ酸は腸内細菌により分解され制御されているが、その際にシュウ酸を細菌内に輸送するのがシュウ酸トランスポーターである。このシュウ酸トランスポーターの原子レベル構造が岡山大・山下教授のグループで解かれた。我々は、山下教授のグループとの共同研究により、シュウ酸トランスポーターによる基質輸送の際の基質結合やトランスポーター構造ダイナミクスを量子化学・分子動力学計算を用いて取り組んだ。まず、基質結合サイトの量子化学計算により結合したシュウ酸がねじれた構造をしていることを明らかにした。次に、トランスポーターの全原子分子動力学シミュレーションにより、閉塞状態から外向き開状態へ構造遷移する際に基質結合に関わる特定のアミノ酸残基とゲートの役割をしているアミノ酸残基の動きが重要でスイッチになっていることを同定した。さらに、構造変化に重要な部位の相互作用を人工的に弱めたシミュレーションにより、これまで未知であった内向き開構造が解明されつつある。
- c) 細胞膜は、多種多様なタンパク質と相互作用して、ダイナミックに変形する。例えば、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。このような細胞膜変形に関わるタンパク質が、膜を曲げるPacsin1や、GTP加水分解エネルギーを用いて膜を切断するダイナミンである。我々は、全原子シミュレーションより大規模で長時間のシミュレーションが可能な粗視化Gō-MARTINIモデルの開発を行って、Pacsin1に応用することで、その構造揺らぎが正しく再現できることを示した。さらに、チューブ状膜とダイナミンの大規模多量体からなるシミュレーション系を構築して、ダイナミンによる膜切断の分子メカニズムに迫ろうとしている。

B-1) 学術論文

**T. KIKUTSUJI, Y. MORI, K. OKAZAKI, T. MORI, K. KIM and N. MATUBAYASI**, “Explaining Reaction Coordinates of Alanine Dipeptide Isomerization Obtained from Deep Neural Networks Using Explainable Artificial Intelligence (XAI),” *J. Chem. Phys.* **156(15)**, 154108 (2022). DOI: 10.1063/5.0087310

**J. NOJI, A. YOSHIMORI, J. OHNUKI and M. TAKANO**, “Effects of Solvent Density Distribution and Dipole–Dipole Interaction on a Polarization Fluctuation near an Electrically Neutral Surface,” *J. Phys. Soc. Jpn.* **91(11)**, 114602 (2022). DOI: 10.7566/jpsj.91.114602

B-3) 総説, 著書

**S. J. CHEN, M. HASSAN, R. L. JERNIGAN, K. JIA, D. KIHARA, A. KLOCZKOWSKI, S. KOTELNIKOV, D. KOZAKOV, J. LIANG, A. LIWO, S. MATYSIAK, J. MELLER, C. MICHELETTI, J. C. MITCHELL, S. MONDAL, R. NUSSINOV, K. OKAZAKI, D. PADHORN, J. SKOLNICK, T. R. SOSNICK, G. STAN, I. VAKSER, X. ZOU and G. D. ROSE**, “Protein Folds vs. Protein Folding: Differing Questions, Different Challenges,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **120(1)**, e2214423119 (2023). DOI: 10.1073/pnas.2214423119

B-4) 招待講演

**K. OKAZAKI**, “Molecular simulation and machine learning of rare-event conformational dynamics of biomolecular machines toward controlling their functions,” Sendai 2022, An Update on Molecular Machines: Open Challenges and New Perspectives, Sendai (Hybrid), 2022年8月.

岡崎圭一, 「分子シミュレーションによるトランスポータータンパク質の基質輸送メカニズムの解明」, 第95回日本生化学会大会, 名古屋市, 2022年11月.

**K. OKAZAKI**, “Molecular Simulation and Statistical Inference of Functional Motions of Biomolecular Machines,” The 5<sup>th</sup> R-CCS International Symposium: Fugaku and Beyond, Kobe (Hybrid), 2023年2月.

岡崎圭一, 「ベイズ推定によるモータータンパク質の化学力学共役メカニズム解明」, 第45回日本分子生物学会年会, 幕張メッセ, 千葉市 (ハイブリッド開催), 2022年12月.

岡崎圭一, 「分子シミュレーションによるトランスポータータンパク質の基質輸送メカニズムの解明」, 令和4年度新学術領域研究「高速分子動画」シンポジウム, 淡路市 (ハイブリッド開催), 2022年11月.

**K. OKAZAKI**, “Coarse-grained simulations of curvature induction and sensing of the F-BAR protein Pacsin1 on lipid membranes,” The 6<sup>th</sup> Telluride Workshop on Coarse-Grained Modeling of Structure and Dynamics of Biomacromolecules, Online, July 2022.

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学会幹事 (分子シミュレーションスクール担当) (2021–2025).

分子シミュレーションスクール世話人 (2016–2023).

日本生物物理学会分野別専門委員 (2022–). (大貫 隼)

日本生物物理学会第61回生物物理学会年会実行委員 (2022–). (大貫 隼)

学会誌編集委員

日本生物物理学会「生物物理」会誌編集委員 (2021–2022).

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(B), 「細胞膜変形分子マシンの動作メカニズム：多量体形成と構造変化による膜変形の理論研究」, 岡崎圭一 (2022年度–2025年度).

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。回転モーター  $F_1$ -ATPase の阻害因子  $IF_1$  については、シミュレーションによる解析が進んでおり、その阻害メカニズムに基づいた改変等により新規阻害因子の開発に繋げたい。シュウ酸トランスポーターについては、今まで未知であった内向き開構造が明らかになりつつあるので、その構造遷移における律速過程や、内向き開構造における基質解離・結合過程について詳細な分子メカニズムを明らかにしていきたい。細胞膜変形については、細胞膜切断に関わるダイナミン多量体とチューブ状膜からなるシミュレーション系が構築できたので、膜切断の分子メカニズムの解明を目指す。その他、AlphaFold による高精度構造予測と分子シミュレーションを組み合わせたバイオセンサーの合理設計を目指している。