

岡崎圭一(特任准教授(若手独立フェロー))(2016年6月1日~2020年11月30日)  
(准教授)(2020年12月1日着任)

MAHMOOD, Md. Iqbal (特任研究員)  
JAUNET-LAHARY, Titouan (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方向性運動モデル推定手法開発とキチナーゼへの応用
- 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) 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

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。その作動原理を解明するため、分子モーターの運動を直接観察する実験手法である1分子観察が用いられてきた。しかし、化学エネルギーの消費、つまり化学状態の変化、がどのようにして分子モーターの1方向性の運動を生み出しているのかについては、まだよく分かっていない。我々は、分子モーターの運動を、化学状態に応じて切り替わる自由エネルギープロファイル上の拡散運動であると考え、通常1分子観察では観測されない化学状態を「隠れた」状態として隠れマルコフモデルによってモデル化した。そして、ベイズ推定の枠組みで、化学状態依存的自由エネルギープロファイル、拡散係数、状態間遷移速度定数を推定する手法を開発した。この手法を、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キチナーゼに応用した。その結果、キチナーゼは、まず、比較的低い自由エネルギー障壁を超えてブラウン運動することで糖鎖を触媒サイトに引き込み、糖鎖の加水分解反応と生成物解離により自由エネルギープロファイルが切り替わることで、1方向性運動を実現していることが分かった。
- b) 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、イオン結合サイトの交互アクセスの際の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。膨大なシミュレーションデータから詳細なメカニズムを調べるために、マルコフ状態モデルによる解析を行った。その結果、安定状態・中間状態を同定して、その間の遷移の時定数を明らかにした。
- 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。従来の粗視化分子モデルでは、タンパク質構造を保持させるために弾性体ネットワークモデルを用いるが、このモデルでは大きな構造変化が記述できない。そこで、我々は、タンパク質折り畳みでよく用いられる郷モデルに置き換えることで、大きな構造揺らぎを再現するGö-MARTINIモデルの開発を行った。

B-1) 学術論文

**J. WARNAU, D. WÖHLERT, K. OKAZAKI, Ö. YILDIZ, A. P. GAMIZ-HERNANDEZ, V. R. I. KAILA, W. KÜHLBRANDT and G. HUMMER**, “Ion Binding and Selectivity of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Antiporter MjNhaP1 from Experiment and Simulation,” *J. Phys. Chem. B* **124**, 336–344 (2020). DOI: 10.1021/acs.jpccb.9b08552

**K. OKAZAKI, A. NAKAMURA and R. IINO**, “Chemical-State-Dependent Free Energy Profile from Single-Molecule Trajectories of Biomolecular Motors: Application to Processive Chitinase,” *J. Phys. Chem. B* **124**, 6475–6487 (2020). DOI: 10.1021/acs.jpccb.0c02698

**Y. MORI, K. OKAZAKI, T. MORI, K. KIM and N. MATUBAYASI**, “Learning Reaction Coordinates via Cross-Entropy Minimization: Application to Alanine Dipeptide,” *J. Chem. Phys.* **153**, 054115 (8 pages) (2020). DOI: 10.1063/5.0009066

**M. I. MAHMOOD, A. B. POMA and K. OKAZAKI**, “Optimizing Gō-MARTINI Coarse-Grained Model for F-BAR Protein on Lipid Membrane,” *Front. Mol. Biosci.* **8**, 619381 (10 pages) (2021). DOI: 10.3389/fmolb.2021.619381

B-3) 総説, 著書

岡崎圭一, 「分子シミュレーションによる Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換輸送体のメカニズム解明と輸送速度を上げる改変」, *生物物理* **60(2)**, 102–104 (2020). DOI: 10.2142/biophys.60.102

B-4) 招待講演

**K. OKAZAKI**, “Curvature induction and sensing of the F-BAR protein Pacsin1 on lipid membranes via molecular dynamics simulations,” 第58回日本生物物理学会年会, オンライン開催, 2020年9月.

岡崎圭一, 「分子モーターの1方向性運動モデルの新規推定法の開発——キチナーゼへの応用」, 第10回分子モーター討論会, オンライン開催, 2020年11月.

**K. OKAZAKI**, “Mechanism of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter from transition path sampling and engineering of a faster transporter,” *Frontiers of Computational Physics from meV to MeV*, 金沢大学(オンライン開催とハイブリット), 2020年12月.

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).

分子シミュレーションスクール世話人 (2016–2020).

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).

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).

自然科学研究機構若手研究者による分野間連携研究プロジェクト, 「全身性代謝制御機構解明のための *in vivo* 微量必須栄養素イメージング法の開発」(代表者: 中島健一郎), 岡崎圭一(研究分担者) (2018年–2020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。本年はこれまで、分子モーターの1方向性運動モデル推定手法開発、遷移パスサンプリングから反応座標を決める手法開発、さらに、Gō-MARTINIというタンパク質による細胞膜変形を記述する粗視化モデル改良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、トランスポーター  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiporter によるイオン輸送についての詳細な解析などに取り組んでいるところである。