

岡崎圭一（准教授）（2020年12月1日着任）

大貫隼（助教）

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。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、1分子観察データから、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。さらに、微小管上のキネシンの1方向性運動への応用を目指している。
- 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。
- 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揺らぎが記述できない。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。その結果、粗視化Gö-MARTINIシミュレーションにより、詳細な全原子シミュレーションにおける構造揺らぎが再現できることを示した。

B-3) 総説, 著書

岡崎圭一, 「生体分子マシンにおける構造遷移ダイナミクスの解明と機能制御」, アンサンブル, **23(2)**, 127–132 (2021).

B-4) 招待講演

K. OKAZAKI, “Multiscale simulations of conformational dynamics of transporter and membrane-remodeling proteins in function,” Symposium on Computer Simulations and Cryo-ET/EM of Complex Biomolecular Systems, Online, 2021年11月.

岡崎圭一, 「分子モーターの化学力学共役モデルのベイズ推定」, 第59回日本生物物理学会年会, オンライン開催, 2021年11月.

K. OKAZAKI, “Mechanism of the sodium/proton antiporter PaNhaP from transition-path simulations,” The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021), Honolulu (U. S. A.) (online), 2021年12月.

K. OKAZAKI, “Molecular Simulation and Statistical Inference of Functional Motions of Biomolecular Machines,” The 5th China-Japan-Korea Workshop on Theoretical and Computational Chemistry, Online, 2022年1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 (2016–2021).

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-8) 大学での講義, 客員

九州大学先導物質化学研究所, 非常勤講師, 「分子シミュレーションによる生体分子マシンの機能発現ダイナミクス解明」, オンライン, 2022年2月.

B-10) 競争的資金

自然科学研究機構分野融合型共同研究事業, 「分子シミュレーションを用いた生理機能センサーの合理設計法の開発及び酸性オルガネラ内の機能イメージングへの応用」(代表: 永井健治), 岡崎圭一(研究分担者) (2021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。分子モーターの1方向性運動モデル推定手法を確立させたので, 様々な分子モーターへの応用や分子シミュレーションとの連携などさらなる展開を目指す。シュウ酸トランスポーターについては, 全輸送サイクルを解明するためには未知の内向き開構造を明らかにする必要があるが, 分子シミュレーションによる予測を目指したい。細胞膜変形については, タンパク質・細胞膜系のGo-MARTINI粗視化モデルを改良することができたので, 細胞膜切断に関わるダイナミンなどへの展開を考えている。その他, 分子シミュレーションを用いたバイオセンサーの合理設計を目指している。