

## 審査の結果の要旨

氏名 根上 樹

タンパク質とリガンドの相互作用を理解することは生命現象を解明する上で重要であり、これに関して様々な研究が行われている。しかしながら、こうした研究の多くはエネルギー的に安定な結合状態を理解することに主眼が置かれており、リガンドの結合過程に関しては未解明な部分が多い。タンパク質-リガンド結合過程を原子レベルで詳細に解明することは実験的手法では困難であり、分子動力学シミュレーションを用いた計算科学的手法が有効な方法の一つとなると考えられる。しかしながら、タンパク質とリガンドの結合の過程を一般に理解するには多数の系に対する解析が必要となるため、通常分子動力学シミュレーションの適用は計算コストが高いことが問題となる。本論文は、複数の原子をひとまとめにして系を単純化する粗視化と呼ばれる手法を用いた効率的なシミュレーションを行うことでタンパク質-リガンド結合過程の一般的な理解を試みたもので、5つの章からなる。

第1章で序論として本研究の位置づけについて述べた後、第2章では本研究で用いた粗視化力場である MARTINI 力場についての概要を記述している。

第3章では MARTINI 力場を用いたタンパク質-リガンド結合過程の比較解析について述べている。はじめに、複合体が得られているタンパク質-リガンドペアに関して、結合ポケットの形状（広い、狭い）、結合ポケットの物理化学的性質（親水性、疎水性）、リガンドの物理化学的性質（親水性、疎水性）、およびタンパク質とリガンドの間の塩橋の有無により分類した。分類の結果、タンパク質とリガンドのペアが多数得られた6つのパターンから2つずつ例を選び、粗視化力場を用いたリガンド結合シミュレーションを行った。シミュレーションはタンパク質の周りに複数のリガンド分子をランダムに配置して50~100回繰り返し、結果を統計的に解析した。リガンドの3次元密度分布および速度パラメータに関する解析を行った結果、リガンドは本来の結合ポケットの中で比較的安定に存在することが明らかとなった。また、速度パラメータと実験値との比較から、MARTINIの枠組みの中で実際の性質を再現できることが示された。さらに、流束密度分布の解析、およびタンパク質表面の形状や疎水性とリガンド結合経路との関係性に関する解析を行った結果、リガンドはある程度決まった経路を通過して通過することが明らかとなり、またその経路はリガンドやタンパク質表面の性質によって異なる特徴をもつことが見出された。これらの結果から、リガンドや結合ポケットの疎水性や形状といった一般的な性質と結合経路を結

びつけることができる可能性が示唆された。

第 4 章では、タンパク質の大きな構造変化を扱うための粗視化シミュレーションの拡張について記述している。タンパク質-リガンド結合においてはリガンドの結合に伴いタンパク質の構造が大きく変化する例が多く知られている。しかしながら、MARTINI 力場を用いた従来のシミュレーションでは、タンパク質の構造を束縛する必要があるため大きな構造変化を表現することが困難である。この問題を解決するため、MARTINI 力場に異なる 2 つの立体構造の間の遷移を可能とする **dual-basin potential** を組み合わせた計算手法を実装した。この手法を、それぞれ 2 つの異なる立体構造をとることが分かっている 2 種類のタンパク質 **ribose binding protein** および **adenylate kinase** に対して適用した。タンパク質と水の系でシミュレーションを行った結果、いずれのタンパク質でもシミュレーション中で 2 つの構造間の遷移を確認できた。続いて、**ribose binding protein** についてリガンドをランダムに配置した結合シミュレーションを行った結果、タンパク質の開閉を伴うリガンドの結合が確認でき、複合体結晶構造と同様の構造を再現することに成功した。また遷移速度に関する解析から、リガンドが結合した状態においてタンパク質が閉じた構造をとりやすくなることが示された。

第 5 章では、本研究の総括と展望について述べている。

以上、本研究では粗視化シミュレーションを用いた比較解析により、リガンド結合経路とタンパク質およびリガンドの性質との関係性を示し、結合過程に関する一般的な議論を可能とした。またタンパク質の構造変化を扱う手法の開発を行い、粗視化シミュレーションの適用範囲を広げることに成功した。これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。