# 論文審査の結果の要旨

氏名　若井　信彦

本論文は４章からなり、第１章は本研究全体についての背景について述べられている。論文全体に対しての目的の記述があり、研究対象となる蛋白質アクチンに関して記載がある。アクチンは様々な生物種に対して高いアミノ酸配列保存性を有しており、配列の差異に関して議論されている。この高いアミノ酸配列保存性により、多くの蛋白質との相互作用等の重要な機能を有することが示唆されている。単量体構造と繊維構造における単位構成要素間のアクチンの構造差異が示されており、サブドメインから構成されるプロペラ角と呼ばれる二面角のずれが顕著である。アクチンの繊維形成に伴い、リガンドとして結合している ATP の加水分解とプロペラ角の回転を含む構造遷移を生じる。アクチン繊維は仮足等の細胞の動態と密接に関わっており、その伸長速度はアクチン結合蛋白質によって制御されている。これまでの多くの先行研究から導かれるアクチンに対する情報生命科学としての位置づけがあり、研究対象としての重要性が示されている。そして、本研究全体を通して利用される分子動力学シミュレーションに対する基本的概念の説明があり、実際に適用された生体系分子への応用例に関して述べてある。これにより、計算手法の適用範囲の広さが示されている。

第２章は深海魚のアクチンが有する圧力耐性のメカニズムの解明について述べられている。高い圧力によって陸上や浅海に生息する生物種のアクチンの活性低下等が知られている。一方、深海魚のアクチンは圧力耐性を有しており、高圧下においても常圧下に近い性質を保持している。また、深海魚と非深海魚のアミノ酸配列の比較より、２残基のみの特異的な置換から圧力耐性を獲得していることが分かっている。これらの先行研究から示されるアクチンの配列保存性と圧力応答の密接な関係について述べてある。この深海魚の圧力耐性のメカニズムを分子動力学シミュレーションから解析されている。既存の研究によって得られている三次元座標を基に、深海魚と非深海魚の構造モデリングを行い、常圧と 60 MPa の高圧下において計算を実行している。この計算結果から、アクチンの圧力による自由エネルギー変化を求めており、深海魚は非深海魚に対してエネルギー安定であることが示されている。また、深海魚は二次構造やサブドメイン間を繋ぐ塩橋が多い傾向にあり、構造安定に寄与していることが示唆されている。また、リガンドの ATP に対して、置換残基との特異的な塩橋が観察されており、高圧下におけるリガンド保持に関与していることが記載されている。このリガンドと ATP 間の塩橋による加水分解への影響を反応機構と求核水の位置関係から議論されている。

第３章はアクチン繊維の伸長に伴うコンフォメーション変化についての解析に関して述べられている。通常の計算ではプロペラ角の回転を伴う構造遷移が起こりにくいため、並列カスケード選択分子動力学法を使用されている。目的の構造に近い構造を選択的に計算

することにより、アクチンの平らな構造と捻れた構造間における遷移を起こしている。この計算によって生じる多数の短いトラジェクトリーを用いることにより、マルコフ状態モデルを求めている。十分なサンプリングであることが示されており、自由エネルギー計算が可能となっている。これらの二つの既存の手法を組み合わせることにより、効率的な解析手法を新たに作成している。この結果、幅広いプロペラ角に対応する自由エネルギー差を、ATP 結合型と ADP 結合型アクチンにおいてそれぞれ求めている。この自由エネルギー差は通常の分子動力学シミュレーションとエネルギー安定点付近においては近い値となっている。また、５量体を用いた多量体構造のモデルを作成しており、繊維構造に近いプロペラ角を示している。

第４章は本研究全体に対する結論及び展望に関して述べられている。深海魚の圧力耐性のメカニズムに関する点と、重合に関するコンフォメーション変化による自由エネルギー差について記述されている。また、繊維構造においては隣接するアクチン同士の相互作用が存在しており、単量体構造から解析できない影響がある。このため、多量体や繊維構造を用いることにより、より詳細なアクチンの性質の解析が可能であることが示されている。

なお、第２章は、竹村和浩博士、森田貴己博士、北尾彰朗准教授との共同研究であるが、全てのコンピュータ・シミュレーションの実行を行い、データの解析について主体的に取り組んだものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（科学）の学位を授与できるものと認める。

以上 1901 字