

氏 名	もり つか けい 森 次 圭
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2644 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	理 学 研 究 科 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Anharmonic Dynamics of a Protein Molecule Studied by Extended Harmonic Approximation Models (調和近似モデルの拡張による蛋白質分子の非線形ダイナミクスの解析)
論文調査委員	(主 査) 教 授 加 藤 重 樹 教 授 梶 本 興 亜 教 授 三 木 邦 夫

論 文 内 容 の 要 旨

強い非線型性を含む蛋白質の運動は、その生物学的な機能の特異的かつ規則的な発現に密接に関わっている。原子レベルの空間分解能をもつ分子動力学 (MD) シミュレーションは、蛋白質の非線形ダイナミクスを解析する最も強力な手段のひとつである。MD シミュレーションにより得られるトラジェクトリの解析には、構造アンサンブルから協調的な運動を少数のモードの運動として抽出する主成分解析が用いられてきた。申請者は、調和近似モデルを拡張した方法論を開発し、蛋白質のダイナミックな非線形運動に注目した解析を行った。

はじめに、基準振動解析で得られる独立な調和振動子に非線形項を摂動として取り入れた系による蛋白質の運動の記述を試みた。ミオグロビン分子内の振動エネルギー移動を MD シミュレーションにより解析し、基準振動モード間のエネルギー移動を観測することにより、非線形項の寄与を議論した。

第一に、系の非線形性が非常に小さい場合として、基準振動解析で用いたエネルギー極小構造近傍のダイナミクスを考えた。エネルギー極小構造を初期構造とし、1 個の高振動モードのみに小さな運動エネルギーを与えた初期条件で MD シミュレーションを実行した。

解析の結果、1 個のモードに与えた振動エネルギーは、振動数の共鳴条件をみたす数個のモードのみに大きく移動していた。申請者は、調和振動子が数個の非線形項によりカップルした系によりこの結果が説明できることを証明した。つまり、多数のモードからごく少数のモードがカップリング項の係数と振動数の条件により選択されていた。また、モード運動の重なりがカップリング係数を規定することを見出した。

次に、この調和近似モデルを有限温度の平衡状態に適用した。ミオグロビンの有限温度の平衡状態に対し、摂動として小さな運動エネルギーを 1 個のモードに与えた初期状態で MD シミュレーションを実行した。更に、調和近似モデルとの違いを明確にするため、全自由度の数の調和振動子と 3 次と 4 次のカップリング項を取り入れた系の MD シミュレーションを行った。

まずはじめに、有限温度では数多くのモードとの複雑なエネルギーのやりとりにより、共鳴による長周期の大きなエネルギー移動は阻害され、全ての非線形項が関与する非共鳴エネルギー移動が支配的になることを確かめた。次に、短時間でのエネルギー移動の素過程をみると、低温では低次のカップリング項では説明できるのに対し、高温になるにつれて、高次項や他のモードを介したエネルギー移動が増加していた。また、摂動モデルとの比較から、ガラス転移温度以下では、ミオグロビンの運動が調和近似モデルによりほぼ記述できることが確かめられた。しかしながら、ガラス転移温度以上では両者の違いが急激に増大していて、基準振動解析で決められた 1 つの調和振動モードのセットにより定義されるこのモデルの限界が示された。つまり、別の準安定構造への移動に伴い取振動モードの方向が大きく変化するという描像を得た。

次に、申請者は、このような蛋白質の大きな振幅の運動を大域的に記述する新たなモデルの開発を試みた。このモデルでは、任意の時刻での運動を調和的に近似し、調和運動を表す座標系の並進と回転により蛋白質の非線形な運動を長い時間ス

ケールにわたって記述できる。本研究では、時間窓をずらしながら短い時間幅での主成分解析を繰り返し実行することにより、各時間での調和運動を計算した。

申請者は、ミオグロビンの有限温度の平衡状態に対しこのモデルを適用した。並進の平均2乗変位を計算することにより、振動的な運動成分による寄与が明瞭に観測された。また、調和項の振動的な運動の方向に沿った並進速度の解析により、両者の方向が一致することを示した。さらに、高温になるにつれて並進と回転が大きくなり、より強い非線形な運動が現われることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

申請論文は、調和近似モデルの拡張による蛋白質の非線形ダイナミクスの解析についての研究成果であり、主論文の内容は三つに分かれている。第一部は摂動を加えた調和振動子モデルによるエネルギー極小構造近傍での運動の解析について、第二部は同じモデルによる有限温度の平衡状態の解析について、第三部は動的な座標系による大域的な非線形運動の記述法についての研究である。

強い非線形性を含む蛋白質の運動は、その生物学的な機能の特異的かつ規則的な発現に密接に関わっている。分子動力学シミュレーションにより得られる原子レベルのトラジェクトリの解析には、構造アンサンブルから協調的な運動を少数のモードの運動として抽出する主成分解析が用いられてきた。申請者が、調和近似モデルを拡張した方法論を開発し、蛋白質のダイナミックな非線形運動に注目した解析を行った点は評価に値する。

第一部では、申請者は、非線形性が弱いエネルギー極小構造近傍での振動モード間のエネルギー移動を摂動振動子モデルにより解析し、ミオグロビンのような多自由度系の古典的なシミュレーションにおいて、少数のモード間の共鳴的なエネルギー移動が起こることを発見している。また、多数のモードから少数のモードがカップリング項の係数と振動数の条件により選択されることを証明し、さらに、モード運動の重なりがカップリング係数を規定することを示したことは評価できる。

第二部では、同じモデルを有限温度の平衡状態に適用し、エネルギー移動の温度依存性を解析している。ミオグロビンの系と、同じ自由度の数の調和振動子と3次と4次のカップリング項を含む大規模な摂動振動子モデルの系での分子動力学シミュレーションの結果を比較することにより、低温では低次項の寄与が主であるのに対し、高温になると高次項や他のモードを介したエネルギー移動が増加することを示している。また、ガラス転移点以上では、別の準安定構造への移動に伴い、振動モードの方向が大きく変化するという描像は重要な知見である。

第三部では、動的な座標系の並進と回転により大域的な非線形ダイナミクスを記述する新たな方法論を開発し、非線形運動の解析を行っている。ミオグロビンの有限温度の平衡状態に適用した結果、並進の方向と調和項の振動的な運動の方向が一致することを指摘し、また、高温になるにつれて並進と回転が大きくなり、強い非線形な運動が現われることを示した点は評価に値する。このモデルを、構造変化のような蛋白質の分子機能に関わる大きな振幅の運動に適用することにより、特異的な立体構造を有する蛋白質の機能が生体内で発現・制御される物理化学的過程が明らかになると期待される。

本論文は、博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。

論文内容とそれに関連した口頭試問の結果合格と認めた。