

Theoretical study of the effect of solvents on  
the function and structure of biomolecules by  
the integral equation theory of solvation

谷本, 勝一

<https://hdl.handle.net/2324/4059992>

---

出版情報：九州大学, 2019, 博士（理学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名	谷本 勝一			
論 文 名	Theoretical study of the effect of solvents on the function and structure of biomolecules by the integral equation theory of solvation (液体の積分方程式理論による溶媒が生体分子の機能と構造に及ぼす影響の理論的研究)			
論文調査委員	主 査	九州大学	准教授	吉田 紀生
	副 査	九州大学	教 授	中野 晴之
	副 査	九州大学	准教授	大橋 和彦
	副 査	九州大学	准教授	秋山 良

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究（谷本勝一）は、液体の積分方程式理論を用いて生体分子と溶液との相互作用に着目した生体分子機能・構造に関する理論的研究を行った。

生体分子は生体内で水に囲まれ、その機能を発揮し、構造を維持している。生体分子の計算科学手法としては分子動力学（MD）シミュレーションが広く用いられている。MD シミュレーションでは、水やイオンといった溶液分子すべてについて、その座標・配向に関する運動方程式を解き、文字通りコンピュータの中に生体系をシミュレートする。それら溶液分子が生体分子に与える影響を観測量として評価するには、シミュレーションにより得られた溶液分子配置に対し、配置積分を数値的に実行する必要がある。本研究は MD シミュレーションとは異なる手法、すなわち液体の積分方程式理論を用いた研究を行った。液体の積分方程式理論は、溶液分布関数を統計力学理論に基づいて算出する理論である。MD シミュレーションとは異なり、溶液分子配置に対して解析的な配置積分を行うことで、溶液分布関数を決定することができるという利点がある。

本研究は、この手法を基盤として、以下の3つの研究を行った。

### (1) 糖鎖結合タンパク質の糖鎖結合過程におけるイオン種依存性に関する研究

糖鎖結合タンパク質（CBM36）の糖鎖結合メカニズム及び結合過程のイオン種依存性を、MD シミュレーションと液体の積分方程式理論（3D-RISM 法）を用いて明らかにした。CBM36 はカルシウムイオン結合時には糖鎖結合能を示し、マグネシウムイオン結合時には失活するという特異な性質をもつことが知られているが、糖鎖結合のメカニズム及び糖鎖に対する親和性のイオン種依存性の詳細は未解明であった。本研究の解析により、カルシウムイオンとマグネシウムの水和自由エネルギーの差が、活性決定要因であることが明らかになった。

### (2) 液体の積分方程式理論の溶媒和自由エネルギー評価における分子配向の影響に関する研究

上記の研究でも示されているように、溶媒和自由エネルギーは溶液内化学・物理過程を決定づける物理量である。溶媒和自由エネルギーは、物質の溶解に伴う自由エネルギー変化として定義され、その算出には溶解過程に対応する熱力学積分が必要である。液体の積分方程式理論（ここでは、RISM 理論および 3D-RISM 理論）は、この熱力学積分に対する解析解が存在することから、容易に溶媒和自由エネルギーの評価が可能であり、様々な応用がなされている。一方で、理論に含まれ

る近似により、溶媒和自由エネルギーに誤差が生じることから、高精度化に向けたさまざまな改善手法が提案されている。

本研究者は、溶媒和自由エネルギーに対する分子構造・分子配向の影響に着目し、新規方程式（3D-RISM/PW、3D-RISM/KH-RBC など）を提案するとともにそれらの網羅的な性能評価を行った。これらの導入により、溶媒和自由エネルギーの数値精度が劇的に改善するとともに、誤差の根本原因に対する改良の指針を示した。

### （3）溶液環境によって誘起されるタンパク質の大規模な構造変化を記述する理論手法の開発

タンパク質は溶液（水やイオン）との相互作用のもと、構造を維持し、あるいは変化させ、その機能を発揮している。タンパク質の構造変化には、アミノ酸側鎖のゆらぎのような局所的なものから、構造変性のようなタンパク質骨格全体が関与する大規模な構造変化まで、さまざまな時間的・空間的スケールのものである。このうち、構造変性のような大規模な変化はミリ秒単位の時間を要する非常に遅い過程を経るものが多い。このような構造変化を従来の MD シミュレーションで再現することは難しく、そのため、様々な方法が提案されてきた。その一つに、線形応答理論に基づいて、逐次的にタンパク質の構造変化を予測する linear response path following (LRPF)法がある。この方法では、MD シミュレーションにより、タンパク質のゆらぎを評価し、構造変化を誘起する力を加えることで、大きな構造変化をシミュレートする。このとき、誘起力は計算時に入力として与える必要があるが、溶液環境（たとえば、変性剤の添加）が誘起するような構造変化の場合、入力の与え方に恣意性が生じるという難点がある。本研究者は、この点を改良するために、3D-RISM 理論と LRPF 法の組み合わせ手法を提案した。すなわち、3D-RISM 理論により溶液環境が及ぼす誘起力を決定し、LRPF 法で構造変化予測を行うというものである。この手法をユビキチンの尿素変性へ適用した。従来法では長時間のシミュレーションが必要であったが、この手法では遥かに短いシミュレーションで変性を観測することができた。これは、当該手法の有用性を示すものであり、今後のタンパク質変性やフォールディング等の大きな構造変化が関与する現象への適用に新たな道を拓くものである。

以上の結果、本研究者の研究によって、液体の積分方程式理論の精度向上に関する指針が得られ、また、新規方法論の開発によって、従来は困難であった複雑溶液系における生体分子の大きな構造変化を計算科学で扱うことができるようになった。これは、計算化学・計算生物物理学分野に大きなインパクトを与える結果である。

よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。