

## 論文内容の要旨

博士論文題目 Molecular dynamics simulation studies on the analysis of neutron incoherent scattering due to protein dynamics

(分子動力学シミュレーションを用いたタンパク質ダイナミクスの中性子非干渉性散乱の解析に関する研究)

氏名 徳久 淳師

(論文内容の要旨)

分子機械であるタンパク質は熱揺らぎにさらされており、それが引き起こす構造揺らぎが機能発現に密接に関係していることが理論的、実験的に知られてきている。熱揺らぎや構造揺らぎの実験的観測のためには、中性子非干渉性散乱が有効であるが、アンサンブル平均、時間平均などの平均像を観測しており、原子レベルの直接描像を与えない。分子動力学シミュレーション (MD) は、原子レベルでのダイナミクスを与え、中性子非干渉性散乱で得られる実験データに相当する物理量を計算することが可能であるため、原子レベルの運動と実験データの対応関係を明らかにすることができる。このような背景から、本論文では、中性子非干渉性散乱実験データが蓄積されているスタフィロコッカル・ヌクレアーゼ (SNase) を対象に、水を陽に取り込んだ系を構築し 50K ごとに 100K から 300K において MD 計算を行った。得られた主な結果は以下の通りである。

1. 中性子非干渉性弾性散乱の Q 依存性に対する非ガウス性について、実験的には非調和性による解析と動的不均一性による解析が報告されている。これらの解析は前者では全原子が同じ非調和な運動を行うという仮定、後者は全原子が調和的であるという仮定のもとに行われている。SNase について、各原子の振る舞いを詳細に調べ、それらの散乱スペクトルへの寄与を詳細に検討した。その結果、非調和な振る舞いをする原子が全体の 4 割近くを占めるにもかかわらず、非干渉性弾性散乱に現れる非ガウス性は動的不均一性が主要因となることを明らかにした。この結果は、実験データが平均二乗揺らぎの寄与と動的不均一性の寄与でよく近似できることを示している。すなわち、後者の解析は、仮定が誤っているにもかかわらず、正しい結果を与えたと結論できる。これは非調和性による平均二乗揺らぎの増加が動的不均一性に取り込まれてしまうことを意味している。すなわち、中性子非干渉性弾性散乱だけでは、非調和性の解析はできないことを示す結果でもある。また、BPTI およびリゾチームにおいても同様の結果を得た。
2. SNase の分子結合状態の MD 結果から、タンパク質単体の構造揺らぎには 4ns の時間スケールでドメイン運動が存在し、この運動が分子結合に伴う構造変化と相関があることを示した。また、これらのモードを中性子散乱で観測するためのエネルギー分解能など実験法に示唆を与えた。

以上、MD シミュレーションを利用することにより、中性子散乱実験データの解析がより深まることおよび新たな実験法や測定条件を提案できることを示した。計算機と実験データ双方を相互的に用いることで、生体高分子の機能解析が今後さらに進むと考える。

(論文審査結果の要旨)

分子機械であるタンパク質は熱揺らぎにさらされており、それが引き起こす構造揺らぎが機能発現に密接に関係していることが理論的、実験的に知られてきている。熱揺らぎや構造揺らぎの実験的観測のためには、中性子非干渉性散乱が有効であるが、原子レベルの直接描像を与えない。分子動力学シミュレーションは、原子レベルでのダイナミクスを与え、中性子非干渉性散乱で得られる実験データに相当する物理量を計算することが可能である。このような背景から、本論文では、中性子非干渉性散乱実験データが蓄積されているスタフィロコッカル・ヌクレアーゼ (SNase) を対象に、分子動力学シミュレーションを行い、以下のような結果を得た。

1. 中性子非干渉性弾性散乱の  $Q$  依存性に対する非ガウス性について、実験的には非調和性による解析と動的不均一性による解析が報告されている。これらの解析は前者では全原子が同じ非調和な運動を行うという仮定、後者は全原子が調和的であるという仮定のもとに行われている。各原子の振る舞いを詳細に調べ、それらの散乱スペクトルへの寄与を詳細に検討した。その結果、非調和な振る舞いをする原子が全体の 4 割近くを占めるにもかかわらず、非調和性の寄与は平均化されてしまうため、非干渉性弾性散乱に現れる非ガウス性は動的不均一性が主要因となることを明らかにした。
2. SNase の 4 ナノ秒の分子動力学シミュレーションから、協調的に運動しているドメインの存在を明らかにし、これらのモードが機能と関わっている可能性を示した。また、これらのモードを中性子散乱で観測するためのエネルギー分解能など実験法に示唆を与えた。

以上のように、本論文は、分子動力学シミュレーションに基づき、これまで実験的に議論のあった非ガウス性の要因を明瞭にし、論争に終止符を打った。また、機能と関係したダイナミクスを明らかにし、実験法に示唆を与えた。これらの成果は、タンパク質科学的に重要であるばかりでなく、中性子科学の発展に寄与するものであり、学術的価値が高い。よって、審査員一同は本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。