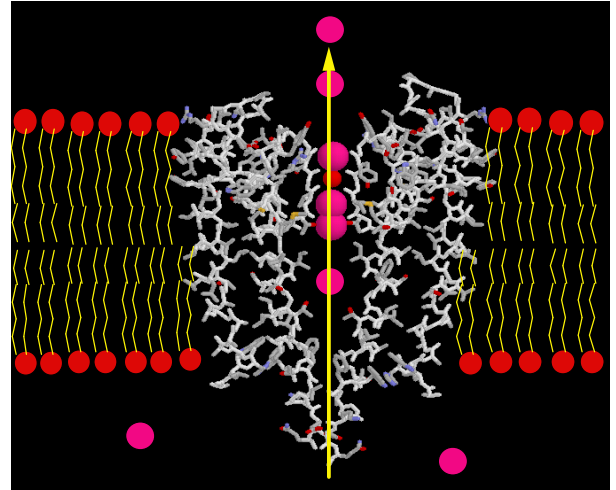


# 計算構造生物学研究室 Computational Structural Biology Lab.

生命情報学科 CC 1・2F (高橋研究室)

## 【研究分野】

生体は組織、細胞、細胞内小器官などから構成され、生命現象とは、それら生体組織を構成する膨大な生体高分子の多様な働きを通して実現されている。具体的には、生体内の溶液中の酵素は特異的な立体構造によって複雑な生体反応を制御する機能を持ち、例えば右図のカリウムチャンネルのように生体中のイオンチャンネル分子は様々なイオンの透過をコントロールすることで、脳における情報処理や細胞内情報伝達、細胞毒性の制御に関与しているが、その立体構造を決定する基本情報はDNAに保存されている。近年のDNA配列情報および蛋白質立体構造情報の解析技術の大幅な進歩により、膨大な量の1次構造データと、立体構造データが明らかになってきており、構造・機能予測などでバイオインフォマティクスの急速な発展が期待されている。

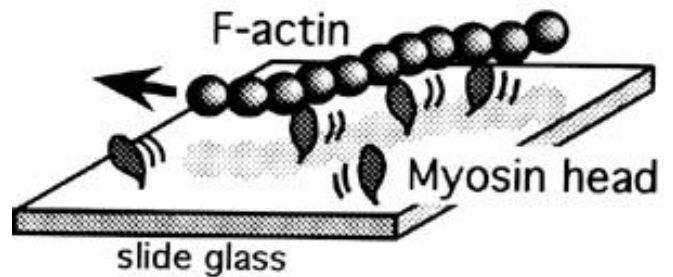


## 【研究テーマ】 生命構造情報と機能情報を結びつける

研究室では、この1次構造情報からの立体構造形成についての解明、そして立体構造情報から、いかにして機能が発現されるかを解明している。研究手法として、実験データに基づいた物理化学的理論の構築、データベース解析などの情報論的手法や、各種分子シミュレーション、エネルギー計算技術など、様々な手法を用いる。以下に主な研究テーマを紹介する。

### 1) 筋肉の超高性能の謎の解明

筋肉は超高性能なモーターであり、常温常圧というマイルドな条件で、人類が作った最高の内燃エンジンを遥かに上回る超高効率で化学エネルギーを運動エネルギーに変換できる。近年、そのエネルギー変換において、分子表面の高速に運動する水分子

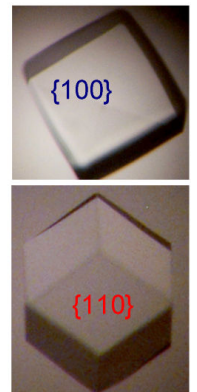
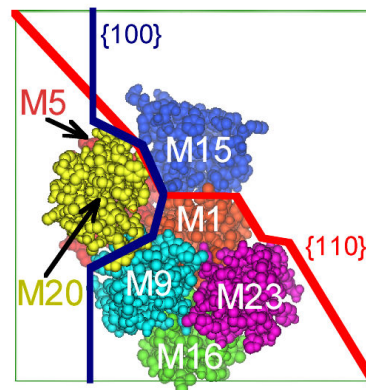


(HMW: Hyper Mobile Water) の挙動が注目されており、筋肉や有機分子の周囲の誘電測定でその存在が

示唆されている。ここではシミュレーションなどの手法で解明することで驚異のエネルギー変換メカニズムに迫ろうとしている。これまでも尿素など低分子においてHMWが計算されているが、最近、各種低分子、ポリマーやタンパク質分子周囲においてその存在を理論計算によって予測した。今後はさらなる詳細な計算によって、その普遍性とメカニズムの解明、そして計算条件依存性などの解明を行う。

### 2) 超分子形成の謎解明

分子認識による特異的な超分子形成は生命機能の実現において必須であるが、未だに結晶のような巨大な分子複合体の構造形成は完全には解明されていない。現在、創薬のためのドッキングシミュレーション技術の開発。そして様々な結晶での分子間相互作用を計算し、成長し易い向きを予測しようとしている。～イン



シュリン結晶 (糖尿病と関連)、リボヌクレアーゼA結晶などで計算中である。高品質な結晶作成は構造解

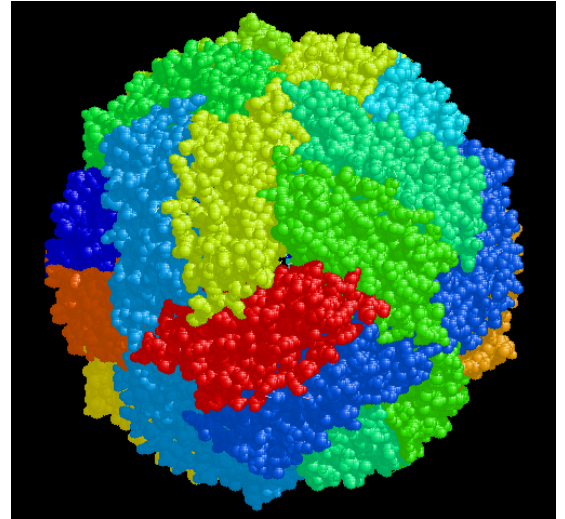
析においても重要である。

### 3) イオンチャネル分子の機能解明とデザイン

上で示したカリウムチャネルの仲間として、イオンの透過に関して整流作用を示すカリウムチャネル分子 (Kir) が見つかっており、その様々な変異体も作られている。そのチャネルでの印加電圧と透過電流の関係が1 分子レベルで測定されており、それを分子シミュレーションによって再現し、アミノ酸置換の効果を定量的に明らかにすることで、そのメカニズムの解明を行う。さらに新しい機能を持ったチャネル分子のデザイン手法の開発を目指す。

### 4) 金属蓄積タンパク質フェリチンの機能デザイン

右図に示すフェリチン分子は表面のチャネルを通して鉄イオンを分子内部の空洞に取り込み酸化鉄の形で貯蔵することで、生体内での金の濃度を制御している。近年、鉄以外の金属をフェリチン分子に貯蔵できることが示され、2 次元に集積して量子ドットの作成など多くの工学\_的な応用も期待されている。しかしフェリチン分子の金属取り込み過程に対する、アミノ酸残基置換の効果、pHやイオン組成など溶媒条件の効果は未だ明らかではない。これを定量的に計算・予測できれば、金属選択性や取り込み機能を改変した分子の設計も可能になる。



### 5) その他：

分子シミュレーション技術開発、多様なバイオデータベースからの情報抽出 など

メール : tkhs (at)sk.ritsumei.ac.jp