A Thesis for the Degree of Ph.D. in Engineering

Interactions between water molecules and biological materials: a molecular dynamics study

February 2018

Graduate School of Science and Technology
Keio University

Katsufumi Tomobe

別表５
⑶

主　論　文　要　旨

No.1

報告番号	㊙甲乙　第　　号	氏　名	友部　勝文

主論文題名　：

Interactions between water molecules and biological materials: a molecular dynamics study (分子動力学シミュレーションを用いた水分子と生体物質の相互作用の解明)

（内容の要旨）

本研究は，分子動力学（MD）シミュレーションを用いて水分子と生体物質の間に生じる多様な相互作用について包括的に調べた．人間の体の約７割は水で構成されていることから，ほとんど全ての生体物質は，水分子と相互作用を行いながらその機能を発現する．故に，水分子と生体物質の相互作用は，生体物質の安定性，機能発現，振る舞いを理解する上で極めて重要である．本研究は，多様な生体物質の中でも特に重要な物質であるタンパク質と糖に関して４つの研究を行った．一つ目は，プリオン病の原因タンパク質であるプリオンタンパク質に関する研究である．プリオン病は，変質したプリオンタンパク質が脳細胞表面に蓄積することで発症するとされており，変質過程を理解することは病理解明に重要である．私は，MD シミュレーションによって病理に関連する突然変異 T188R が構造水を不安定化させ，変質を促進する可能性があることを示した．二つ目は，網膜に存在し光受容体として機能するロドプシンを対象とする研究である．ロドプシン内部の構造水は，構造安定やレチナールとアミノ酸をつなぐシッフ結合切断時の加水分解など多くの機能に関わる．本研究は，活性・不活性状態のロドプシンの MD シミュレーションを行うことで，実験で示唆されていた細胞質側バルクと内部をつなぐ水経路を特定した．また，通過する水分子の軌跡を解析することで，経路構造を詳細に報告した．３つ目は，全ての糖関連物質の基礎構成要素である単糖に関する研究である．単糖は，ヒドロキシ基がエカトリアルかアキシャルかによって，多様な異性体を取ることが知られている．しかし，これら異性体変化が単糖の水和構造にどのように影響を与えるかはわかっていなかった．私は，６種類の異性体の単糖に関する MD シミュレーションを行い，異性体変化が水和構造に与える影響について調べた．また，単糖周りの特異な水和構造は異性体の変化に大きく影響を受けないこと，温度上昇あるいは濃度増加に伴ってこの構造が不安定になることを見出した．４つ目は，第一原理 MD シミュレーションを用いて，単糖周りの水和殻中に存在する水分子のスペクトル解析を行った．私は，単糖水溶液の第一原理 MD シミュレーションを行い，単糖水和殻中の水分子の振動スペクトルが高周波数側にシフト（ブルーシフト）していることを見つけた．また，詳細な構造解析を行うことで，ブルーシフトを発する水分子は，第一水和殻の外側に分布していることを見出した．以上の結果は，水分子と生体物質の相互作用についてまとめたものであり，これらの結果は物理化学，生物学の発展に貢献したといえる．

別表６
（３）

Keio University

Thesis Abstract

No.

Registration Number	☑ “KOU” □ “OTSU” No.	Name	Katsufumi Tomobe

Thesis Title

Interactions between water molecules and biological materials: a molecular dynamics study

Thesis Summary

In this study, we performed the molecular dynamics (MD) simulations to investigate interactions between water molecules and biological materials. 70 % of the mass of our body is water, and most biological materials express their functions with surrounding water molecules. Therefore, the interactions between water molecules and biological materials are crucial important for understanding the stability, functions, and behavior of the biological materials. Here, we conducted four researches about proteins and saccharides. First topic is the prion protein which is the causal protein of prion diseases. Since prion diseases are one of the neuro-degenerative diseases caused by aggregation of misfolding proteins, understanding the misfolding process of the prion protein is important for pathological elucidation. Our MD simulations provided evidence that the pathological mutation T188R unstabilizes internal water molecules, which may enhance the misfolding. Second study is related to rhodopsin. Rhodopsin is located in our retina, and the protein plays important roles for photoreaction process. Here, using MD simulations of active, inactive and intermediate states of rhodopsin, we identified the solvent pore on the cytoplasmic side. Moreover, trajectories of the water molecules clearly displayed configurations of the solvent pore. In the third research, we focused on monosaccharide which is a minimal unit of all saccharides. There are various isomers of monosaccharide; however, effects of the isomers on hydration-shell structure was unclear. Here, our MD simulations summarized effects of the isomers on hydration shells. We also found that the typical hydration structure does not change in different isomers and this hydration structure becomes unstable by increasing temperature and concentration. In the fourth research, using the ab initio MD simulations, we conducted spectral analysis of water molecules in monosaccharide solutions. Here, we observed that water molecules in the first hydration shell around monosaccharide exhibited blue shift. Moreover, these water molecules are distributed outside of the first hydration shell. In summary, these investigations elucidated the interactions between water molecules and biological materials, and our findings contribute to the development of physical chemistry and biology.