

課題名 (タイトル) :

原子間相互作用摂動解析による生体分子機能の解析と制御

利用者氏名 : ○小山 洋平

所属 : 神戸研究所 生命システム研究センター 合成生物学研究グループ

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

(1) 原子間相互作用摂動解析の開発

生命システムの構成要素であるタンパク質は複数の異なる構造状態に異なる機能を持つことで複雑な機能を発揮していると考えられる。並列計算機や分子動力学 (MD) 専用計算機の高速化に伴い、小さいタンパク質では異なる構造状態を遷移するシミュレーションが可能になりつつある。このような状態を明らかにするために前年度までに分子内および分子間相互作用への摂動解析である PEPCA と DIPA を開発し、モデル分子であるアミノ酸 1 個からなるアラニンジペプチドに適用することでその有効性を実証してきた。今年度はこれらの手法をさらに大きな分子に適用することを目指した。

(2) 分子結合モデル推定手法の開発

PEPCA や DIPA をタンパク質に適用することができれば機能に関わる分子状態や重要な相互作用を明らかにできると考えられる。このように同定された相互作用を実験的に改変し、機能の変化を観察することで手法の検証が行えると考えられる。この目的のために、蛍光ゆらぎから分子の結合モデルを推定する手法の開発を行った。

2. 具体的な利用内容、計算方法

(1) (a) 前年度までに β ヘアピンという構造に折り畳まれることが知られているアミノ酸 10 個からなるシニョリン(chignolin)の 1 マイクロ秒の MD シミュレーションと、このデータを元に周りの水とイオンのみを動かす MD シミュレーションを 1000 本実行した。このデータに対して前年度末から PEPCA と DIPA を適用した。(b) さらに大きな分子への有効性を実証するためにアミノ酸 100 個前後からなるモデルタンパク質の MD シミュレーションを行った。(c) 現在所属している研究室で扱っているアミノ酸 300 個程度からなるタン

パク質およびその二種類の類似体 (ホモログ) について 2 つの温度での MD シミュレーションを行った。

(2) 分子の結合状態を推定するための既存手法の問題点を克服するための新たな計算手法を開発し、実装した。なお、論文準備中のため詳細については省略する。

3. 結果

(1) (a) シニョリンでは PEPCA と DIPA により 4 つの状態が同定でき、それらの状態に重要な分子内および分子間の相互作用を明らかにすることができた[1]。(b) 1.5~2 マイクロ秒の MD シミュレーションが終了した。(c) それぞれ約 1 マイクロ秒の MD シミュレーションが終了した。

(2) 実際の蛍光ゆらぎのデータに適用することで、特定の条件では結合状態を推定することが確認できた。

4. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況 (どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか) や、継続して利用する際に行う具体的な内容

(1) 今年度で原子間相互作用に対する摂動解析の開発が終了した。このため、本手法をより大きなタンパク質に適用し、その機能を理解することが次年度以降の目的である。引き続き (1b) のモデルタンパク質の MD シミュレーションを行い、PEPCA および DIPA の適用を行う。一方で、(1c) のようなより大きなタンパク質の包括的な構造サンプリングは「京」や分子動力学専用計算機を用いても通常の MD シミュレーションでは依然困難であると思われる。このため、PEPCA の情報を利用して相互作用に対して摂動を導入しながら状態遷移を人為的に加速するような計算手法の開発に取り組む予定である。

(2) 現在の実装は計算速度が遅いため、改善を行い、その後、実験データに随時適用していく。

平成 23 年度 RICC 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

[1] Perturbation analyses of intermolecular interactions,
Yohei M. Koyama, Tetsuya J. Kobayashi, and Hiroki R. Ueda,
Physical Review E 84, 026704 (2011).

【国際会議、学会などでの口頭発表】

[2] 分子内及び分子間相互作用の摂動解析による生体分子機能とその制御機構の理解
小山洋平

2011 年度理研シンポジウム『世界最速の京と、その次』

2012 年 2 月 16 日 理化学研究所和光研究所