

課題名 (タイトル) :

## 多重分子シミュレーションによるたんぱく質動態の研究

利用者氏名 : 米澤康滋

所属 : 情報基盤センター和光ユニット

## 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

たんぱく質の構造と運動性 (ダイナミクス) はたんぱく質の機能を決定している。現在までに多くのタンパク質の構造が実験的に決定されているが、その機能発揮に関わる特有なダイナミクスの統一的理解は実験的にはほとんど進んでおらず、計算科学や分子シミュレーションによる解明が期待されている。たんぱく質の運動時間スケールは少なくとも数マイクロ秒以上であり、通常の MD で蛋白質のダイナミクスを抽出するような時間領域を効率良く探索する事は現在の計算技術ではほぼ不可能である。この問題を解決するために多くの理論的な試みがなされてきた。主成分解析法やノーマルモード解析法はそれらの一つであり蛋白質のダイナミクス研究に大きな役割を果たしている。分子シミュレーションで細密かつ高速に位相空間を十分に探索する必要があることから本研究ではスーパーコンピュータの使用が必要かつ不可欠である。

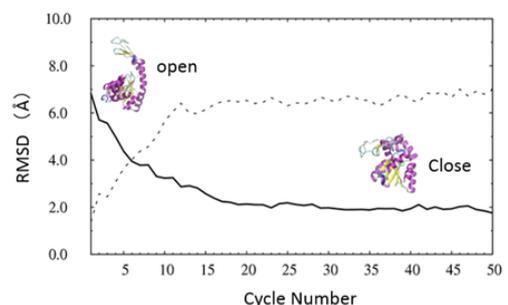
## 2. 具体的な利用内容、計算方法

本研究では、反応に関与する位相空間上に多くの分子動力学シミュレーションを集中して実行することで機能に深く関わるダイナミクスの本質を捉え、その特性を詳細に解明する。また新たな理論的試みとして、距離行列の差分情報を用いたコンフォメーション変化探索法を考案して分子動力学シミュレーション計算に応用した。研究対象蛋白として実験と理論で良く研究されている Adenylate Kinase (Adk) を計算対象とした。Adk は 2 つの ADP から AMP と ATP を合成する重要な酵素で、機能を発揮する為にたいへん大きな構造変化をする事が知られている。分子シミュレーション中に得られる中間状態に対して初状態からの差分距離行列を計算して、初状

態と終状態の差分距離行列との類似度が高い中間状態を選び出し、新たな初状態として分子シミュレーションを繰り返すことで、迅速かつ簡便に一連の中間構造遷移パスを生成する。分子動力学シミュレーションプログラムは gromacs4.5.5 を用いた。Adk の PDB 構造を周期的境界条件に置き、溶媒は TIP3P モデル、150mM のイオン強度とした。相互作用等の設定及びパラメータはデフォルトで使われているセットを用いた。距離行列の類似性評価には、新規な指標として規格化されたフロベニウス内積を用いている。

## 3. 結果

本手法を使って Adk のオープン状態及びクローズ状態への遷移パスを大変効率良く決定することができた。初状態 (PDBID:4ake) から出発して終状態 (1ake) に至る構造遷移パスを本研究手法で生成した。下図は初状態から出発して周状態に至る構造変化を、4ake (破線) 及び 1ake (実線) をレファレンスとしてプロットしたものである。



## 4. まとめ

多重分子動力学シミュレーションと新たな構造変化指標となる差分距離行列情報を用いて Adk の構造変化パスを効率良く決定することに成功した。得られた構造パスはこれまでに報告されて

いる Adk のコンフォメーション変化の特徴をよく捉えておりこの方法の有効性を確認することができた。この方法は、初状態と終状態が明らかな蛋白質全てに簡単に適用可能でその計算コストも軽いことから今後多くの蛋白質に適用することで蛋白質の構造に秘められた機能への相関関係を解明してゆくことが期待される。

5. 今後の計画・展望

今後は古典期的力場に立脚する分子動力学以外にも連成分子動力学シミュレーション計算によって電子状態が関わるたんぱく質の運動性についても研究する予定である。