

課題名 (タイトル) :

計算機によるリガンド作動性イオンチャネルの熱力学的解析

利用者氏名 :

○岩沢美佐子

理研での所属研究室名 :

情報基盤センター 計算工学応用開発ユニット

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

イオンチャネルはリガンドの結合と乖離に伴うコンフォメーション変化によりチャネル開閉の動作を行い、イオンを選択的に細胞内へ流入する制御機能を果たしている。その開閉の構造論的メカニズムは力学的原理によるもので、その作用を制御する化合物の探索はアロステリック部位に結合するモジュレータ分子の開発に繋がる。このことは、中枢疾患に対する新たな医薬の開発に道を開く可能性がある。

近年の計算機の発達により、MD シミュレーションの実行速度が年々向上している。更に、シミュレーション専用のボードやグラフィックアクセラレータ (GPGPU) を用いることにより、マイクロ秒レベルのシミュレーションが一般的になりつつある。これらのシミュレーションによる熱力学的挙動を観察することにより生命現象を解明する試みが行われている。特に、蛋白質の折り畳み問題に関しては大きな成果が示されている。この長い時間の MD シミュレーションはイオンチャネルにおいても、その開閉メカニズムの解明に期待されている。

そこで本課題は、膜貫通型のリガンド作動性イオンチャネルのシミュレーションを行うことにより、その開閉のメカニズムの解明を試みる。

2. 具体的な利用内容、計算方法

最初に、実際の構造の変化が起こる長い時間の MD シミュレーションを行う準備として、水のボックスのサイズやタイムスケールなどを決めるためのシミュレーションを行った。分子動力学シミュレーションは AMBER を用いて行った。これらの結果を基に今回の課題申請において MD シミュレーションを実行する予定である。

3. 結果

膜を含めたイオンチャネルのシミュレーションを安定して行うために必要なパラメータやデータの取得が出来た。更に、長い時間のシミュレーションを行うためのノウハウの蓄積も同時に行うことが出来た。

4. まとめ

実際の変化を追いかけるために必要な、十分に長い時間のシミュレーションを行う準備のためのシミュレーションを行い、長いシミュレーションを行うためのデータの取得を行い、タイムスケールなどを決定することが出来た。

5. 今後の計画・展望

生体膜を含めたリガンド作動性イオンチャネルのモデルを作成し、そのシミュレーションを行うことにより、より自然に近い状態でのチャネルの開閉運動の解明を試みる。