

課題名(タイトル):

心臓シミュレーターUT-Heart と粗視化分子シミュレーターCafeMol の架橋

利用者氏名:

○金田 亮

理研における所属研究室名:

国立研究開発法人 理化学研究所 医科学イノベーション推進プログラム 医薬プロセス最適化プラットフォーム推進グループ 創薬バイオメディカルインテリジェンスユニット

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

心臓シミュレーターUT-Heart は、細胞内の様々なイオン電流やアクチン・ミオシン等の筋肉の収縮を司るタンパク質の振る舞いを記述する生理学モデルから出発し、内部微小器官等がモデル化された「数値細胞」の運動を経て、最終的には心臓の拍動、血液の拍出、血圧・心電図等まで一貫して再現する事ができるマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーターである。このようなシミュレーターは世界的にも例がない。

心筋は筋原線維が束ねられる事で形成されており、筋原線維の最小単位はマイクロメータサイズのサルコメアである。このサルコメアは、アクチンフィラメントとミオシンフィラメントが入れ子状になった構造をとっており、ATP 加水分解で得られた化学的なエネルギーを利用する事で収縮運動を起こす。心筋の拍動はこのサルコメアの収縮運動が原動力となっている。現在の UT-Heart シミュレーターにおいては、サルコメアモデルを構成するミオシン分子はヘッド1つが言わば1つの質点(自由度)として扱われており、ヌクレオチド状態の変化(化学反応)に対応したアクチンとの結合解離やパワーストロークの確率過程がモンテカルロ法により表現されている。

しかし、このようなサルコメアモデルにおいては、ミオシン-アクチンタンパク質を構成するアミノ酸残基に変異が起こった場合、その変異が肥大型心筋症のような心疾患を引き起こすメカニズムや心筋の拍動、血圧等に及ぼす影響を解明

する事は出来ない。

そこでミオシンやアクチン分子を構成するアミノ酸一つ一つの自由度とタンパクの立体構造を考慮に入れた $C\alpha$ -粗視化モデルに基づくシミュレーター:CafeMol を用いた粗視化分子動力学 MD によりモータータンパクのダイナミクスを調査する事を目指す。

2. 具体的な利用内容、計算方法、結果

上記の目的の為に、まず、統一した生物種、ファミリー由来(myosin-VI)の PDB を鋳型にして MODELLER によりモデル構造を準備・構築した。その構造に基づき CafeMol を適用し 1ATP 加水分解反応に伴うミオシンの首振り運動が実現可能か否か、フィジビリティスタディを行った。具体的には一定ステップ数毎に構造ベースのローカル相互作用ポテンシャルを Pi-release 型⇒ADP 型⇒rigor 型…と切り替え MD 上で仮想的に化学反応を模擬した。また、nonlocal 相互作用について複数の化学状態で統一したポテンシャルを構築した。このポテンシャルを適用した結果、系へのエネルギー流入量を数 $10k_B T$ のオーダーに抑えた上で Pi-release⇒ADP の首振り運動を実現する事が可能となった。

3. まとめ、今後の計画・展望

今後は、マイクロなモデルとマクロなモデルの連成解析の意義がより明確となる様、分子モデルの改良を図っていく。マクロからマイクロへのフィードバックによりミオシン分子のレバーアームに変位が加えられることになる。このレバーアームの変位がヌクレオチド結合部位に影響を及ぼすアロステリックモデルを構築する。また、構造ベースの粗視化分子モデルのシミュレーションに

2020年度 利用報告書

において、局所的なアミノ酸の変異を有効に取り込むことの出来るモデリング手法について検討を進める為、力場の改良等も模索する。

4. 利用がなかった場合の理由