

プロジェクト名(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 計算科学研究センター HPC/AI 駆動型医薬プラットフォーム部門 AI 創薬連携基盤ユニット

## 1. 本プロジェクトの研究の背景、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フィラメント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こと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。この様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トル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stroke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、この様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様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

上記の目的の為、本年度においては統一した生物種、ファミリー由来(myosin-VI)のPDBを活用してミオシンの変異体のモデル構築を行った。心疾患と関連すると推測される幾つかの点変異のモデリングにはMOEを適用した。点変異させた残基の影響をモデル構造に反映させる為、Gromacsによる全原子MDシミュレーションを行った。具体的なMDシミュレーションのプロトコルは以下の通りである: i) boxの設定、水和、電荷中性化(NaClの濃度: 150mM)。ii) エネルギー最小化(但し、点変異させた残基とその周辺(半径6.5Å未満)の重原子には5000kcal/mol/nmのバネによる位置拘束を印加)。iii) 各々0.1nsで平衡化MD。iv) NVTアンサンブルによる1nsのproductive-run。v) T=300Kから2Kまで500psでアニーリング。(ivとvのMD中に印加する位置拘束はiiのエネルギー最小化と同じものを適用)

## 3. 結果

myosin-VIにおいてパワーstrokeに伴う構造変化が顕著なADP状態とPi状態の点変異モデルの構築を行った。ii, iv, vのプロトコルにおいて印加した位置拘束が有効に効いている為、MD後の構造において点変異から遠く離れた領域ではwild-typeの状態が良く保持されている事が確認された。一方、点変異させた残基とその周辺の側鎖方位の幾つかはivのproductive-runのMDシミュレーションにより初期構造とは別の方位に変化している事が確認された。また点変異直後の構造において散見された不適切構造(残基間距離が非常に近い構造)の改善が見られた。最後のv)アニーリングMDによりbond長等の局所的なエネルギーの緩和・安定化が確認された。

## 4. まとめ

本年度においてはパワーstrokeに伴う構造変化

が顕著なADP結合状態とPi結合状態の点変異のモデリングをMOE及びGromacsのMDシミュレーションにより遂行した。Productive-run及びアニーリングMDにより点変異の周辺残基の側鎖方位の十分な緩和が確認された。

5. 今後の計画・展望

今後は全原子MDで得た点変異モデルを参照構造とする粗視化力場を構築し、長時間の粗視化MDシミュレーションによって変異がミオシンの構造変化のダイナミクスに及ぼす影響等を調査したい。

2022年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

Ryo Kanada, Kei Terayama, Atsushi Tokuhisa, Shigeyuki Matsumoto, and Yasushi Okuno, “Enhanced Conformational Sampling with an Adaptive Coarse-Grained Elastic Network Model Using Short-Time All-Atom Molecular Dynamics”, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 18, 2062–2074 (2022)

【ポスター発表】

Ryo Kanada, Kei Terayama, Atsushi Tokuhisa, Shigeyuki Matsumoto, and Yasushi Okuno, “Efficient Conformational Sampling with an Adaptive Coarse-Grained Elastic Network Model using Dynamic Cross-Correlation Coefficient”, The 60th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Hakodate Arena (remote), September 30, 2022.

Ryo Kanada, Kei Terayama, Atsushi Tokuhisa and Yasushi Okuno, “Efficient Conformational Sampling with an Adaptive Coarse-Grained Elastic Network Model using Bayesian Optimization”, The 5th R-CCS International Symposium, RIKEN R-CCS, Kobe, February 7, 2023.