

課題名 (タイトル) :

ポテンシャルエネルギー主成分分析を用いた生体分子機能の解析・制御・設計

利用者氏名 : 小山洋平

所属 : 神戸研究所 発生・再生科学総合研究センター
システムバイオロジー研究チーム

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

報告者らは生体分子の機能を原子レベルから詳細に解析するための手法 (ポテンシャルエネルギー主成分分析: PEPCA) の開発を行い、真空中のペプチド分子に対してその有効性を示した[1]。本課題の目的は PEPCA を水中での生体分子に適用し、その有効性を示すこと及び、分子間相互作用の効果を扱えるように PEPCA を拡張すること (条件付期待値ポテンシャルエネルギー主成分分析: cPEPCA) である。

報告者の所属研究室で哺乳類概日時計の周期決定に重要なタンパク質 (CKI ϵ / δ) のリン酸化反応が温度に依存しないことが見出された[2]。本課題では CKI ϵ および温度依存性を示す類似タンパク質について低温・高温条件でマイクロ秒スケールの分子動力学シミュレーションを行い、PEPCA および cPEPCA を適用することでその温度非依存性の原子メカニズムの詳細な解析を行う。

[1] Y.M. Koyama *et al.*, *Phys. Rev. E* **78**, 046702 (2008)

[2] Y. Isojima, M. Nakajima, H. Ukai *et al.*, *PNAS* **106**, 15744 (2009)

2. 具体的な利用内容、計算方法

CKI ϵ の MD シミュレーションは昨年度から引き続き実行しており、現在までに (ATP 無・有×低温・高温) の 4 条件で 1.5 マイクロ秒に達している。これらのデータに対して PEPCA を適用するためのプログラムを作成し、テストおよび計算速度の向上を行った。その結果、RICC を用いて PEPCA を CKI ϵ の MD データに対して半日程度で適用できるようになった。

また、cPEPCA については前年度より引き続き水中でのペプチドでテストを行った。前年度までに水分子との分子間相互作用によりペプチドの

状態を同定し、重要な分子間相互作用を同定できることが分かり、その有効性を示すことができた。そこで、今年度はより詳細な情報を得るために、水分子の中の酸素原子および水素原子とペプチドの原子間相互作用に分けた解析を行ったところ、各ポテンシャルエネルギーの揺らぎが大きくなり cPEPCA の結果が収束しないことが分かった。そこで、より長時間の MD シミュレーションを行った結果、cPEPCA の結果は収束し、分子の状態を原子間相互作用により識別できることが分かった。cPEPCA の具体的な計算方法は以下の通りである。まず通常の MD シミュレーションを行う。次にペプチドを固定し、周りの水分子だけを動かす複数の独立な MD シミュレーションを実行する。この後、それぞれについてペプチドと水の間のポテンシャルエネルギーの期待値を計算した後、主成分分析を適用する。

3. まとめ

本年度で PEPCA を生体分子に適用することが可能になった。来年度は PEPCA を用いた CKI ϵ の温度非依存性のより詳細な解析を行う。また、温度依存性を示す CKI ϵ 類似タンパク質のマイクロ秒スケールの MD シミュレーションを実行し、PEPCA を適用することで CKI ϵ との差異を明らかにする。

来年度は、PEPCA の一般性を示すために、CKI ϵ 分子以外にも構造変化が重要であることが知られており、実験的な蓄積が多い生体分子についてマイクロ秒スケールの MD シミュレーションを行い、PEPCA を適用する。詳細な解析と実験事実とを比較検討することで PEPCA の妥当性を検証する。

cPEPCA については本年度で水中でのペプチドのテストがほぼ終了し、論文準備中である。来年度は cPEPCA のタンパク質への適用を検討する。

平成 21 年度 RICC 利用研究成果リスト

【国際会議、学会などでの口頭発表】

- (1) 分子構造揺らぎ解析の数理統計的アプローチ、小山洋平
現象数理セミナー 九州大学箱崎キャンパス 2009 年 5 月 14 日

- (2) 原子間相互作用を用いた分子構造揺らぎ解析、小山洋平
第 206 回自然環境論セミナー 神戸大学 2009 年 6 月 16 日

- (3) 原子間相互作用を用いた分子構造揺らぎ解析、小山洋平
産業技術総合研究所 生命情報工学研究センター 2009 年 7 月 23 日

- (4) 原子間相互作用を用いた分子構造揺らぎ解析、小山洋平
東京大学 生産技術研究所 2010 年 1 月 5 日