

課題名 主成分空間上における蛋白質の自由エネルギー地形並列計算

砲の開発とドッキングへの応用。

課題名 Novel parallel free-energy landscape calculation method on principal component space of proteins and its complex formation

下山 紘充

北里大学

1. 研究目的

多くの蛋白質は溶液中で秩序だった三次元構造へと折れ畳むことが知られている。これは天然構造と呼ばれ、蛋白質の機能と深く関わっている。その一方で、蛋白質の中には溶液中にあるにも関わらず秩序だった構造を持たない蛋白質が存在する（天然変性蛋白質、以下 IDP）。IDP の中には特定の対象蛋白質と結合することでフォールディングし、秩序だった天然構造を獲得するものが存在する。この現象は *coupled folding and binding* と呼ばれ、蛋白質が情報伝達を行う手段として関心が集まっている。

カルシニューリン(CaN)は細胞内でセリンやスレオニンを脱リン酸化する“分子スイッチ”であり、多くの細胞内反応に関わる重要な蛋白質として知られている。CaN は単独では触媒ドメインが塞がれているが図 1 上)、カルモジュリン(CaM)とカルモジュリン結合部位(CaMBD)が結合することによって CaMBD が *folding* を起こし、結果的に活性を獲得する(図 1 下)。

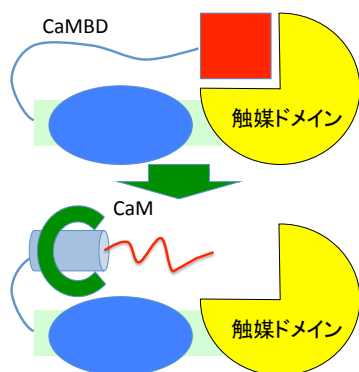


図 1 CaN の活性獲得メカニズム。IDP である CaMBD が CaM と結合し *folding* することで触媒ドメインが解放される

蛋白質の性質を調べる手段として、分子動力学(MD)は非常に有用な手法である。しかし蛋白質は多谷構造を持つ自由エネルギー地形(FEL)によって特徴付けられる複雑な系であり、これらの谷は高い自由エネルギーバリアによって隔てられている。

本研究では Multi-scale Divide-and-conquer MD (MSDC-MD) という新しい手法を提唱した。具体的にはアンブレラサンプリングを用い、エネルギー空間の代わりに主成分空間上で MSS を実行した。結果として CaMBD の FEL の算出に成功し、本来単独では得られない

CaMBD の天然構造のサンプリングに成功した。また CaMBD が IDP である理由を熱力学的に解明した。

2. 研究成果の内容

MSDC-MD によって天然構造に近い構造をサンプルすることに成功した (RMSD=2.23Å)。CaM についても簡易的な MSDC-MD を実行し、別々に得られた CaM と CaMBD をドッキングシミュレーションにかけたところ複合体構造が得られた。これは実験的に得られた構造ともよく似ており、RMSD=4.8Åであった。

3. 学際共同利用が果たした役割と意義

MSDC-MD は AAM-MD と CGM-MD を組み合わせる手法であり、計算時間がかかるのは AAM-MD である。また複数の AAM-MD を同時並列的に使用するため、多数のノードを必要とする手法でもある。本研究で高精度の AAM 構造が得られたのは学際共同利用のおかげである。

4. 今後の展望

今後は実験データとの連携により、より医学・薬学的に重要な蛋白質の自由エネルギー空間の計算に応用していきたい。

5. 成果発表

(1) 学術論文 Shimoyama, H., & Yonezawa, Y. (2021). Atomistic detailed free - energy landscape of intrinsically disordered protein studied by multi - scale divide - and - conquer molecular dynamics simulation. *Journal of Computational Chemistry*, 42(1), 19-26.

(2) 学会発表

(3) その他

使用計算機	使用計算機 に○	配分リソース*	
		当初配分	追加配分
Cygnus			
Oakforest-PACS	○	200,000	
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。			