

分子動力学を用いたドメインスワッピング現象の研究

Study of protein domain-swapping using molecular dynamics simulation

下山紘充

筑波大学計算科学研究センター

1. 研究目的

機能的蛋白質を人工的に合成し、整体ナノマシンとして活用しようという試みは2000年ごろには存在していた。この背景にあるのは蛋白質の構造と機能が非常に強く関連しているという観測結果であった。

それから20年ほどが経ち、意図した構造を持った蛋白質の合成を行う実験はある程度の成功をおさめてきた。しかしながら意図した機能を発現する蛋白質を人工的に合成できるレベルには達しなかった。

そこで本研究では、生来機能的な蛋白質を材料に高次複合体を形成することで、機能的な蛋白質を形成するという発想で研究をおこなっている。具体的にはヘム蛋白質であるシトクロム *c* を3次元ドメインスワッピング現象 (3D-DS) と呼ばれる技術によって高次複合体を形成し、例えば細胞内の電子電動現象を制御する、というような応用を目指している。

2. 研究成果の内容

3D-DS 複合体を形成するためには蛋白質の大きな構造変化 (unfolding・refolding) といった現象と複数の蛋白質鎖の結合解離を再現する必要があるため、本研究では粗視化モデル (CGM) と呼ばれるモデルと、拡張アンサンブル方と呼ばれる計算手段を合わせた新しいプログラムを作成し、3D-DS 構造が MD で実現できることを示した。

また構造変化の際に柔軟に動く蛋白質の領域に対し、構造の硬さを5パターン試し、構造の硬さが8分の1程度になると3D-DS 構造がサンプルしやすくなることを示した。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

3D-DS 構造探索の難しいところは蛋白質の大きな構造変化 (unfolding・refolding) を含んでいる点、および、2つの蛋白質鎖が結合解離する点にある。どちらも時間のかかる現象であることが知られているが、3D-DS 構造を探索するためには蛋白質が順序良く unfolding、結合、refolding を行う必要がある。このような現象を無為自然に行うためにはひたすら長く MD を行う必要があった。

本研究では $1\mu\text{s}$ という CGM を用いた MD でも長めのシミュレーションを行うために学際共同利用プログラムを利用する必要があった。またループ部分のパラメータ

を5種類試し、かつ、それぞれに6つの統計独立なMDを行うため、最低でも30のMDを行う必要があった。また論文準備中ではあるが、効率化を図ったMDも行っており、全て合わせると100のMDを行なっている。これほどの大規模計算を行うことができたのは学祭共同利用プログラムのお掛けである。

4. 今後の展望

今回の結果で3D-DS現象がコンピュータ上で再現できることを示すことができた。そしてこれらの技術は基本的に実験で得られた3D-DS構造の情報を使用せずに行うことができる。このため二量体3D-DSより高次の3D-DS現象にも応用可能である。

5. 成果発表

(1) 学術論文

- ① Hiromitsu Shimoyama and Yasuteru Shigeta, 「Molecular Dynamics Study of 3-Dimensional Domain Swapping Process of Cytochrome *c*」、*JCCJ* (Accepted)

(2) 学会発表

- ① シトクロム *c* の複合体形成に関する数値解析、下山紘充, 重田育照、日本コンピュータ化学会 2022 年秋季年会 2022 年 11 月 26 日
- ② Molecular Dynamics Study of 3D-DS dimerization of Cyt *c*、下山紘充, 重田育照、CBI 学会 2022 年大会 2022 年 10 月 25 日
- ③ 拡張アンサンブル法を用いた3次元ドメインスワッピングの研究、下山紘充, 重田育照、日本生物物理学会第 60 回年会 2022 年 9 月
- ④ An Advanced MD Simulation and Free-energy Analysis for 3D-DS of Cyt *c*、下山紘充, 重田育照、IIBMP2022 2022 年
- ⑤ ドメインスワッピング現象を核とした機能的蛋白質設計を目指したシトクロム *c* の自由エネルギー解析、下山紘充, 重田育照、第 48 回生体分子科学討論会 2022 年 6 月 30 日
- ⑥ 新型ハイブリッドスケールシミュレーションによる蛋白質設計原理の研究、下山紘充, 重田育照、第 22 回日本蛋白質科学会年会 2022 年 6 月 8 日

(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	○	20,000	
Wisteria/BDEC-01	○	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。			