

## レアイベントサンプリング法 (PaCS-MD) に基づく タンパク質-核酸の複合体構造モデリング

### Structural Modeling of Protein-RNA Complexes Based on a Rare Event Sampling Method (PaCS-MD)

原田 隆平

筑波大学 計算科学研究センター

#### 1. 研究目的

実験技術の進歩によってタンパク質と拡散 (RNA) の複合体に関して全体構造ではないが部分構造が Protein Data Bank (PDB) に登録されはじめている. RNA と結合するタンパク質は複数のドメイン構造がループ領域を介して連結したマルチドメイン構造を有している. 具体的には, ドメイン構造が RNA を掴むように結合して複合体を形成する. 実験的に, ループ領域の揺らぎが大きいため複合体の全体構造の決定が難しい. ゆえに, 揺らぎが小さい部分 (ドメイン) 構造のみが PDB に蓄積されている場合が多い. このため, 既存の実験 (部分) 構造を参照しただけでは複合体の全体構造の解明は難しく, 新規技術の開発が必要である. 新規技術が確立すれば, タンパク質と RNA の分子間相互作用を詳細に解析できるようになるため, 機能解析が進む. 本研究では, 構造決定で不足している生体分子の動的情報を補うため, 揺らぎを考慮したフレキシブルドッキングを実現しつつ, タンパク質と RNA の複合体の全体構造を予測するモデリング技術を開発した. [1] 生体分子の揺らぎは分子動力学計算 (MD) を活用すればあらわに考慮できるが, 通常の MD が到達可能な時間スケールが複合体形成の時間スケールに遠く及ばないことを考慮し, 独自開発のレアイベントサンプリング法 PaCS-MD [2] を活用して複合体形成プロセスの抽出を試みた.

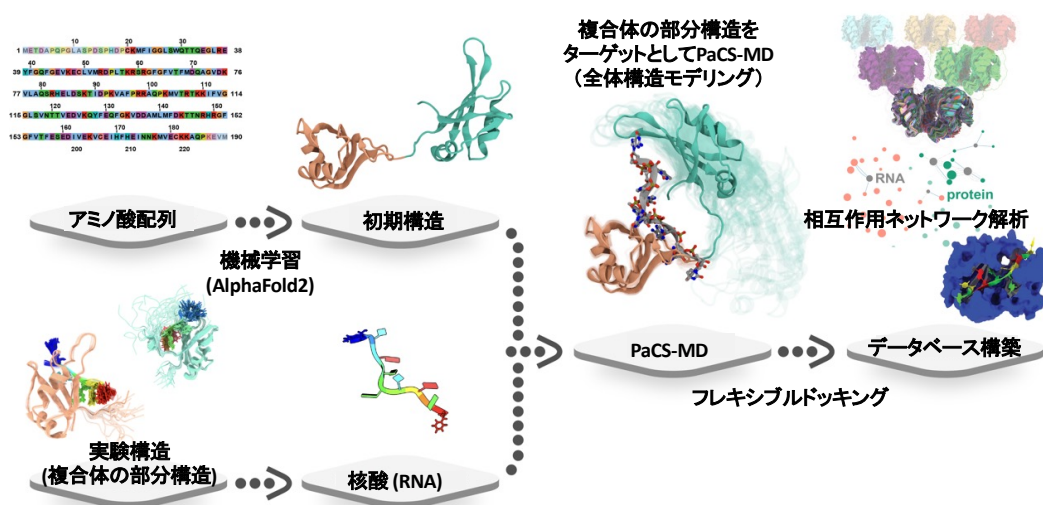


図 1: PaCS-MD に基づく Protein-RNA フレキシブルドッキングの概念図

## 2. 研究成果の内容

本手法の性能評価として、Protein-RNA の複合体が部分構造として実験的に決定されている「MUSASHI1-Protein (MSI1)」に適用し、複合体の全体構造を予測した。結果として、PaCS-MD に基づき複合体形成プロセス抽出に成功し、MSI1 が有する 2 つのドメインで RNA を掴んでいる合理的な全体構造を予測することができた。定量的な安定性評価として、図 2 に示すように既存の汎用的予測プログラム (Phyre2) から得られた全体構造と比較した。具体的には、両方法から生成された複合体構造に関し、タンパク質と RNA の結合自由エネルギーを MMGB/SA に基づき評価したところ、図 2 に示すように PaCS-MD で予測した複合体構造は Phyre2 と比較して安定な分子間相互作用エネルギーを示すことが分かった。以上の性能評価から、PaCS-MD はタンパク質と RNA の実験 (部分) 構造から複合体の全体構造を高精度に予測できることが分かった。

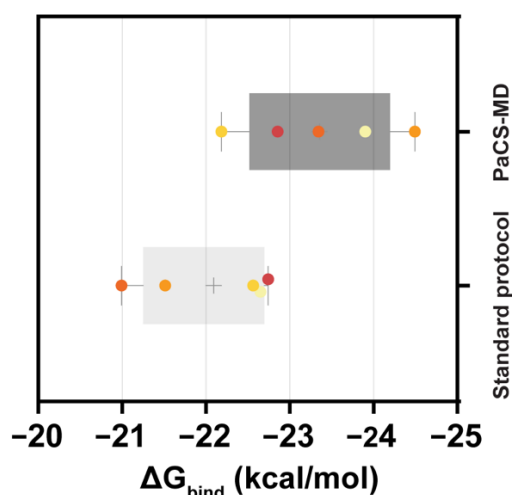


図 2: MUSASHI1-Protein と RNA の結合自由エネルギー計算。

## 3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

複合体形成プロセスは通常の MD により抽出困難なレアイベントである。故に、PaCS-MD を実行することがレアイベント抽出確率を上昇させる。PaCS-MD は、複数の初期構造から同時に MD を同時に実行することでレアイベント抽出の確率を上げている。従って、独立かつ並列に利用可能な多くの計算ノードを確保する必要となる。この点に関して学際共同利用プログラムが果たした役割と意義は、最新鋭の GPU を搭載した Cygnus・Pegasus において大規模な計算ノードを利用できたことから手法開発が加速したことである。

## 4. 今後の展望

今後の研究展開として、アプリケーションとして本手法を様々なタンパク質-RNA ペアに適用しながら分子間相互作用を蓄積していくことで、データベースを構築していく

予定である。これにより、RNA を認識するために重要な相互作用を特徴づけることができるようになるため、生体機能の制御に有用な Protein-RNA の相互作用パターンを推定できる。

## 5. 成果発表

### (1) 学術論文

Darai, N., Hengphasatporn, K., Wolschann, P., et al. A Structural refinement technique for protein-RNA complexes using combination of AI-based modeling and flexible docking: a study of Musashi-1 protein, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 677–685 (2023).

Harada, R., Kitao, A., Parallel cascade selection molecular dynamics (PaCS-MD) to generate conformational transition pathway, *J. Chem. Phys.*, **139**, 035103 (2013).

### (2) 学会発表

原田 隆平, “次世代インシリコ創薬を開拓する新しい分子シミュレーション手法の開発”, CBI 研究機構量子構造生命科学研究センターシンポジウム (招待講演 2023 年 9 月 11 日)

原田 隆平, “生体機能を紐解く分子シミュレーション手法の開発と応用”, 自然科学研究機構 計算科学研究センター スーパーコンピュータワークショップ 2023 (招待講演 2024 年 1 月 15 日)

原田 隆平, “中分子創薬を革新する分子シミュレーション手法の開発”, 第 453 回 CBI 学会講演会 (招待講演, 2024 年 2 月 26 日)

### (3) その他

Bulletin of the Chemical Society of Japan, Selected Paper (日本化学会 欧文誌 優秀論文)

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	○	40,000	
Wisteria/BDEC-01			
※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。			