

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
野口研究所

1. 研究目的

機能的蛋白質を人工的に合成しようという実験的・理論的試みは、過去20年ほど続けられてきた。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事実であり、「特定の構造を作ることができれば、機能もそれに従う」と考えられてきた。あらかじめ設計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。しかしながら機能を発現するには至らなかった。

本研究では、人工的に機能を制御するための方法として、元々機能的な蛋白質を組み合わせるという方法をとった。機能的蛋白質の高次複合体を形成することで、元々の機能を利用した蛋白質複合体を人工的に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する仕組みについて研究した。

2. 研究成果の内容

3D-DS 現象は蛋白質ドメインレベルのアンフォールディングを含む現象であり、空間的・時間的に大きな現象である。これをシミュレーションで扱うために、まず粗視化モデル CGM で分子動力学を行い、CGM 解像度での構造アンサンブルを作成する。そのアンサンブルを全原子の解像度へモデリングすることで、3D-DS 現象を原子レベルで理解することができた。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

CGM のシミュレーションはある程度人工的にパラメータを振る必要があり、結果的に多くの MD シミュレーションを行う必要があった。

また、CGM で得られた構造の精度は4 Å程度であり、あまり精度が良いとは言えない状況であった (例えば隣接する Ca 原子間距離は3.8 Å)。そのため、CGM 構造から AAM 構造を作成する方法自体をトライアンドエラーにより探す必要があった。この方法自体は全原子レベルのシミュレーション、例えば温度アニーリングなどの方法であり、それなりに時間がかかる。学際共同利用プログラムがなければ、モデリングの方法を探すことができず、原子レベルの研究はできなかった。

4. 今後の展望

原子レベルのモデルを作成できたことで、全原子シミュレーションによる詳細な解析が可能になった。今後は全原子シミュレーションを用いた解析に繋げていきたい。

5. 成果発表

(1) 学術論文

なし

(2) 学会発表

① 肺炎連鎖球菌成長制御蛋白質の相互作用解析、下山紘充、構造活性相関シンポジウム 2023 年 11 月 20 日

② Free Energy Analysis of FtsXECL1 Domain Motion by Divide-and-Conquer MD simulation、H. Shimoyama、Annual meeting of BPSJ 2023 年 11 月 16 日

③ Free Energy Analysis of FtsXECL1 Domain Motion by Divide-and-Conquer MD simulation、下山紘充、CBI 学会年会 2023 年 10 月 25 日

④ 拡張アンサンブル法を用いた 分子動力学によるシトクロム c の 自由エネルギー解析、下山 紘充、Cheng Xie, 廣田 俊, 重田 育照、日本蛋白質科学会年会 2023 年 7 月 7 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	移行*	追加配分
Cygnus	○	25,200		
Pegasus				
Wisteria/BDEC-01	○	180,000		
※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。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				