

## リボソームトンネルにおける $\alpha$ -Helix 形成に関する計算科学的研究

The Computational Study on the

$\alpha$ -Helix Formation inside the Ribosome Tunnel

保田拓範

筑波大学 理工情報生命学術院 生命地球科学研究群  
生物学学位 プログラム 博士後期課程

### 1. 研究目的

これまで、リボソームトンネルは翻訳後のペプチドを格納しておく保管庫としての空間であると考えられてきた。しかし近年、リボソームトンネル内の新生ペプチドはトンネル特異的な構造を形成し、生物学的な機能を持つことが解明されつつある。具体的には、トンネル内特異的に形成された  $\alpha$ -Helix が翻訳の制御やリボソームから解離後の折りたたみの補助などを担っていることが報告されている。そのため、トンネル内における  $\alpha$ -Helix 形成の駆動力解明を目的とした研究が盛んに行われている。特に、計算化学的手法を用いたアプローチがよく行われている。例えば、トンネルのモデルとして、カーボンナノチューブ (CNT) 内部でのペプチドの構造を分子動力学計算 (MD) で探索する研究が行われてきた。それらの研究では、トンネル内での  $\alpha$ -Helix 形成の駆動力が単純な物理的拘束であることが示唆されている。一方で、トンネルの電位や疎水性が新生ペプチドの構造に影響することや、新生ペプチドとトンネル内残基との化学的相互作用を持つ構造が報告されている。これらは、リボソームトンネルにおける  $\alpha$ -Helix 形成が、単なる物理的な制約に加えて、多様な化学的相互作用を提供するトンネル環境にも依存することを強く示唆するものである。しかし、新生ペプチドのトンネル内での構造を網羅的に決定することや、リボソームのトンネル環境を実験的に制御することが難しく、リボソームトンネル環境が  $\alpha$ -Helix 形成に与える影響は明らかになっていない。そこで、本研究ではトンネル内で  $\alpha$ -Helix が形成されるメカニズムを明らかにすることを目的とした。

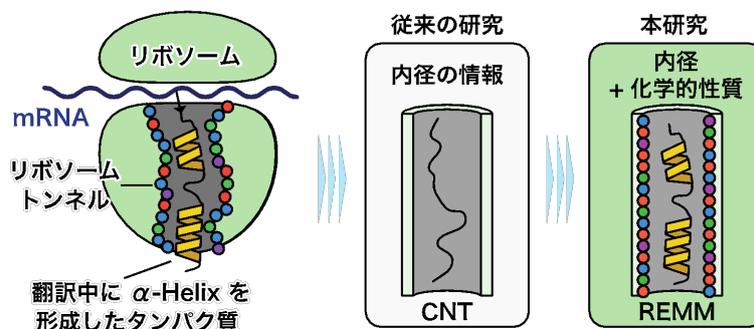


図 本研究の概要

(左) 翻訳中のタンパク質がリボソームトンネル内で  $\alpha$ -helix を形成する模式図  
(中央・右) 本研究で使用したモデルの概要とモデル内でのタンパク質の模式図

## 2. 研究成果の内容

本研究では、これまでに決定されたリボソームトンネルの立体構造を網羅的に解析し、リボソームトンネルの重要な特徴である内径および化学的性質を調査した。これらの情報に基づき、リボソームトンネルの内径と化学的性質を反映させた筒状のモデル「Ribosome Environment Mimicking Model (REMM、リボソーム環境模倣モデル)」を作成した。また、化学的性質を反映させず内径のみを再現した従来型のモデルとして、炭素原子のみからなる筒状分子「Carbon Nanotube (CNT)」を比較用モデルとして用意した。次に、リボソームトンネル内部における立体構造が実験的に決定されている17種類のタンパク質(アミノ酸配列)について、分子動力学(MD)シミュレーション注2)を用いて、上記2つのモデル内部での立体構造を調査した。その結果、REMMはCNTと比べて、実験的にリボソームトンネル内で観測された $\alpha$ -helix構造をよりよく再現していた(参考図:中央・右)。このことから、リボソームトンネル内部の化学的性質が $\alpha$ -helix形成において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、MDシミュレーションで得られたREMMおよびCNT内部におけるタンパク質構造を詳細に解析したところ、REMMが反映する化学的性質がCNTよりも多様であることが、REMM内部において実験構造に近い $\alpha$ -helixが形成された要因であると判明した。以上の結果から、リボソーム内の多様な化学的性質が、翻訳中のタンパク質における立体構造形成において重要な役割を果たしていることを解明した。

## 3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

本研究では、17種類のアミノ酸配列について、モデル内における構造を、レプリカ交換法(REST2)と呼ばれる拡張型MDシミュレーションを用いて探索した。REST2法によるタンパク質構造の探索には、高度な並列計算が不可欠であり、計算効率及使用可能な計算資源の性能に大きく依存する。実際に、本研究ではアミノ酸配列ごとに12~20本の並列計算を3試行ずつ、複数のモデルに対して実施した。このように膨大な並列計算を実行するためには、PegasusやCygnusのようにGPUを搭載し、かつ多数のノードを有する計算機環境の存在が不可欠であった。この点において、学際共同利用プログラムの提供する計算資源は、本研究の遂行に極めて重要な役割を果たした。したがって、本プログラムは計算科学を活用した学際的研究の推進において、非常に意義のある支援制度であると言える。

## 4. 今後の展望

タンパク質の立体構造は、試験管内の実験環境とリボソームトンネル内を含む細胞内環境とで異なる場合があることが知られている。また、この立体構造の差異は、試験管内で効果が認められた薬剤が実際の細胞においては作用しないといった、実用上の問題の原因の一つと考えられている。そのため、計算科学的なアプローチにより、低コストで細胞内環境におけるタンパク質の立体構造を予測する技術への需要が高まっている。本研究は、リボソームトンネルをその内径と化学的性質に基づいてモデル化することで、その内部におけるタンパク質の立体構造を一定の精度で再現可能であることを示した。提案したモデルは、形状や組成を変化させることで、汎用的に特定の分子内環境を模倣することが可能である。今後は、本モデルを発展させ、リボソームにとどまらず多様な生体分子環境におけるタンパク質の立体構造を調査することで、実際の細胞内におけるタンパク質構造の理解が一層深まることが期待される。

## 筑波大学計算科学研究センター 2024 年度学際共同プログラム利用報告書

### 5. 成果発表

#### (1) 学術論文

**Yasuda, T.**, Morita, R., Shigeta, Y. & Harada, R. Ribosome Tunnel Environment Drives the Formation of  $\alpha$ -helix During Co-Translational Folding. *J. Chem. Inf. Model.*, **64**(16), 6610-6622, [doi.org/10.1021/acs.jcim.4c00901](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c00901) (2024).

**Yasuda, T.**, Morita, R., Shigeta, Y. & Harada, R. BEMM-GEN: A Tool for Generating a Biomolecular Environment Mimicking Model for Molecular Dynamics Simulation, *J. Chem. Inf. Model* (Application-Note). **64**(19), 7184-7188, [doi.org/10.1021/acs.jcim.4c01467](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c01467) (2024).

#### (2) 学会発表

**保田拓範**、森田陸離、重田育照、原田隆平、第 38 回分子生物学会、分子シミュレーション討論会、2024 年 12 月

**保田拓範**、森田陸離、重田育照、原田隆平、第 47 回分子生物学会、マリンメッセ福岡、2024 年 11 月

**保田拓範**、森田陸離、重田育照、原田隆平、CBI 学会 2024 大会、タワーホール船橋、2024 年 10 月

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	○	8000	0	0
Pegasus	○	15000	0	0
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。 * バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				