

生体内環境における構造動態の探索を実現する 新しい環境モデルの開発

Development of a New Model for Molecular Dynamics Simulation under Biomolecular Environment

原田 隆平

筑波大学 計算科学研究センター

1. 研究目的

実験技術の発展に伴い、生体分子の立体構造は高分解能で決定されるようになり、現在もその情報は蓄積され続けている。しかし、その大部分は希薄環境における立体構造であるため、隣接分子と相互作用を有する生体内環境（混雑環境）における生体分子の構造動態は依然として不明な点が多い。タンパク質の構造形成に着目すると、アミノ酸が翻訳されてリボソームトンネル内で新生ペプチド鎖が合成されるプロセスや、シャペロン内でフォールディングするプロセスは混雑環境で進行するため、可動域に制限がなく生体分子が自由に振る舞う希薄環境と比較して著しく条件が異なる。そして、その詳細なメカニズムは未だ明らかでない。ゆえに、生体内環境における生体分子の構造動態を予測・解析することは、その構造形成や機能発現を理解するうえで極めて重要である。以上の課題は計算技術においても同様であり、分子動力学計算（MD 計算）は希薄環境を想定しているため、生体内環境における生体分子の構造動態を予測することが極めて難しい。こうした背景から、真の分子機能の解明に向けて、生体内環境における構造動態を MD 計算に基づき探索できる革新的な環境モデルの開発を研究目的として本プロジェクトを推進した。

2. 研究成果の内容

分子動力学計算（MD 計算）によりリボソームやシャペロンなどの分子内できりうるタンパク質の立体構造

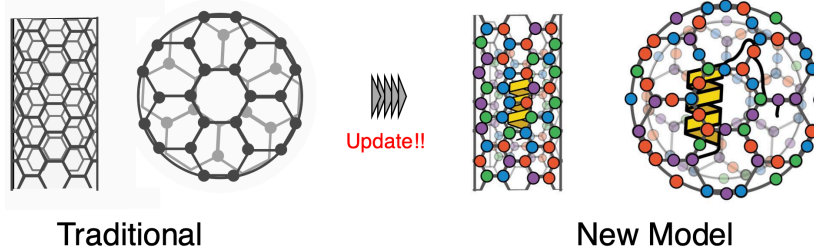


図 1. 細胞内環境モデリングツール（BEMM-GEN）

を調べる場合、カーボンナノチューブやフラーレンが用いられてきた。しかし、これらの単純なモデルは均一かつ疎水的であり、多様な化学的組成を示す生体内環境と比較して乖離が大きい。そこで本研究では、任意の化学特性を示す球形および円筒形モデル

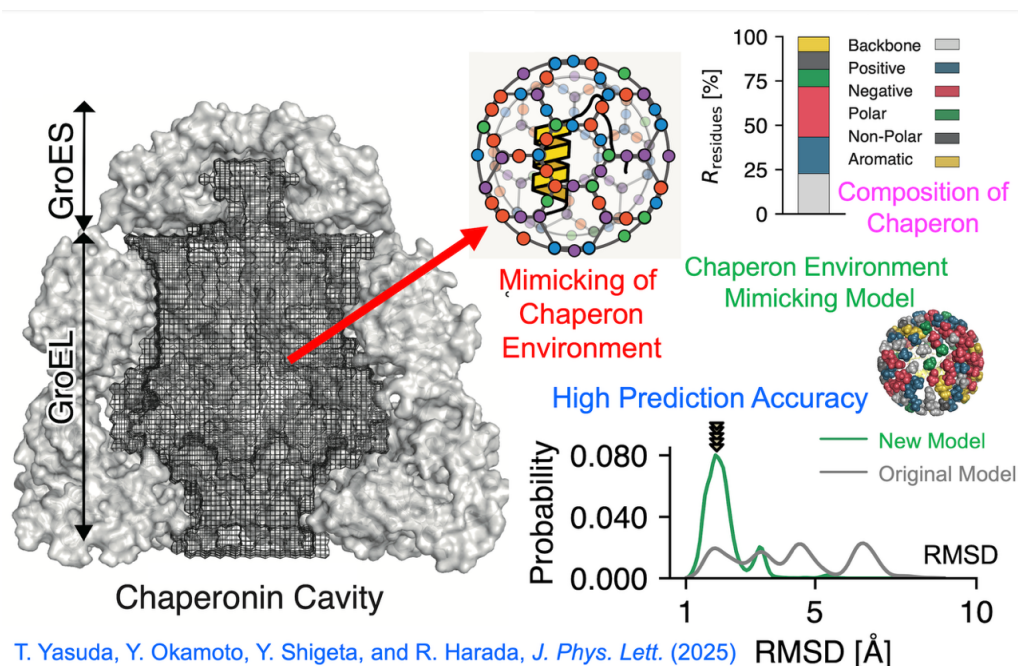


図 2. シャペロン内環境模倣モデル (CHEMM)

を生成するツールとして BEMM-GEN (Biomolecular Environment-Mimicking Model Generator) [*J. Chem. Inf. Model.*, **64**, 7184-7188 (2024)] を開発し、細胞内環境でとりえる立体構造を調べた。BEMM-GEN は、細胞内環境を模倣した MD 計算を実行する際の初期構造を生成するオープンソースプログラムである。このツールを用いることで、ユーザが指定した化学的組成とタンパク質を入力し、環境モデルとタンパク質の複合体を構造情報として出力できるため、ユーザはこれらのファイルを用いて MD 計算を実行できる。また、BEMM-GEN ではデフォルトで異なる化学的性質を有する 16 種類の残基を用意しているが、ユーザが SMILES 形式で指定した残基を量子化学計算に基づき追加する機能も備えている。なお、インストールについては、Github (<https://github.com/y4suda/BEMM-GEN>) から実行できる。適用研究として、BEMM-GEN を用いてシャペロントンネル内環境を模倣した CEMM (Chaperon Environment Mimicking Model) [*J. Phys. Lett.*, **64**, 6610-6622 (2025)] を開発し、トンネル内における 2 次構造形成を明らかにした。具体的には、分子シャペロン内を球状と近似した疎水球モデル (フラーレン型) を拡張した模倣モデル、つまり、GroEL/ES の実験構造をもとに試作した模倣モデルと疎水球モデルの内部にモデルタンパク質 (BBA) の変性構造を配置し、MD を実行して安定性を調べたところ、疎水球モデルよりも模倣モデルが天然構造を高確率で安定化できることがわかり、修正機能の高さが示唆された。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

環境モデル開発では、全原子レベルの MD を実行し、生体内環境におけるタンパク質の構造動態を調査しなければならない。このため、本モデルにより様々な生体内環境を模倣して多様なタンパク質について MD を実行できれば、本モデルの妥当性を効率的に検証できる。ゆえに、各システムの MD を単一ノードに割り当て、独立に実行可能な計算ノードを多く確保する必要があった。これらは、GPU の計算性能を最大限に活かして大規模 MD を Pegasus / Miyabi が搭載する最新鋭の GPU を搭載した大規模リソースで実行することができた。ゆえに、円滑な環境モデルの開発が実現した点において、本プログラムが果たした役割は大きい。

4. 今後の展望

本プロジェクトから得られた研究知見をもとに、CEMM を様々なタンパク質に適用し、特殊環境におけるフォールディングメカニズムを解明していく予定である。

5. 成果発表

(1) 学術論文

Takunori Yasuda, Yoshino Okamoto, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, *J. Chem. Inf. Model.*, **64**, 7184-7188 (2024).

(2) 学会発表

保田 拓範, 森田 陸離, 重田 育照, 原田 隆平, “生体分子内環境模倣モデルを用いたタンパク質の立体構造探索”, 第 39 回分子シミュレーション討論会 (2025 年 11 月)

(3) その他

該当なし

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース※		
		当初配分	移行*	一般利用による追加
Pegasus	○	19200		
Miyabi-G	○	54000		
Miyabi-C				
※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				