

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007～2010

課題番号：19370062

研究課題名(和文)サブミリ秒領域で探る超異方的ダイナミクスとフラストレーションの蛋白質機能への役割

研究課題名(英文)Roles of hyper-anisotropic dynamics and frustration on protein function investigated in sub-msec order

研究代表者

北尾 彰朗 (KITAO AKIO)

東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授

研究者番号：30252422

研究代表者の専門分野：生物物理学・情報生物学

科研費の分科・細目：生物科学・生物物理学

キーワード：タンパク質 超異方性 動態 機能 フラストレーション

### 1. 研究計画の概要

広い時空間で蛋白質分子機能の詳細な原理を解明するため、これまで十分な知見が得られてこなかったナノからサブマイクロ秒領域のダイナミクスに注目し、分子シミュレーションを用いて機能と密接に結びつく蛋白質ダイナミクスを観察し、超異方性とフラストレーションという観点から具体的に下記のことを明らかにすることを研究目的とする。

(1)素過程観測：長時間分子シミュレーションによってサブマイクロ秒領域までの超異方的な蛋白質ダイナミクスの素過程を観測し、詳細な時系列解析からダイナミックなメカニズムを明らかにする。

(2)エネルギー地形解析：複数のサンプリング法による詳細な自由エネルギー解析によって蛋白質ダイナミクスを生み出すエネルギー地形を解明する。

(3)摂動の効果：ダイナミクスとエネルギー地形がシミュレーション上の設定・物理的環境やアミノ酸変異などにどのように影響されるかを調べる。

(4)機能ダイナミクス相関：蛋白質のダイナミクスが分子機能発現の上でどのような役割を果たしているか、エネルギーフラストレーションの制御に注目して広い時間領域で明らかにする。

(5)新しい統合的描像：(1-4)の結果とこれまでの知見を総括して、サブマイクロ秒領域までの蛋白質ダイナミクスに関する統合的な物理描像を構築し、分子機能のメカニズムとの関係を明らかにする。

### 2. 研究の進捗状況

(1)素過程観測では、蛋白質GlnBP、FlhAcなどで超異方的な蛋白質ダイナミクスの素過程を観測し、詳細な時系列解析からダイナミックなメカニズムを解明することができた。蛋白質GlnBPの研究では、2つの独立のトラジェクトリにおいてグルガミンが結合した際の最初におこる2つのドメイン間にあるヒンジ部位の局所的な構造変化が更にそれに続くドメイン運動を誘引することを明らかにすることができた。(2)エネルギー地形解析では、自由エネルギー地形を計算する手法の開発を進めており、ペプチドでのテスト計算を終えて、蛋白質での研究を展開している。またNMR構造のデータベース解析から実験的に得られた比較的遅い揺らぎに関する評価も行うことができた。(3)摂動の効果では、FlhAc蛋白質の大規模ドメイン運動に関するアミノ酸変異の効果を一掃することができた。またダイナミクスに関する圧力効果についても研究をおこなった。(4)機能ダイナミクス相関では、カップリングをよりシステムティックに解析するために、独立部分空間解析を用いて有意に相関を持つ集団座標を決定する手法を開発し、厳密な数学的な枠組みでダイナミクスのカップリングを解析できることを示した。従来法の主成分分析では、原子揺らぎの2次キュムラントに基づいてゆらぎの大きな集団座標を定義するが、微小な揺らぎが寄与する可能性があるカップリング解析には適さない。我々は白色化の利用と高次キュムラントへの着眼によって、ゆらぎの振幅に依存せずに集団座標上の運動相関を解析

できることを示した。

### 3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

(理由)

項目(2)では、シミュレーションだけでなく NMR 構造のデータベース解析から実験的に得られた比較的遅い揺らぎに関する評価も行うことができ、シミュレーション等との比較等により新たな知見が得られたこと。項目(4)に関しては当初は予定していなかった独立部分空間解析によってシステムティックに解析が可能により研究進展が加速されたこと。これ以外の研究項目についても予定通り研究が進展した。

### 4. 今後の研究の推進方策

(1) 素過程観測では、蛋白質 GlnBP、FlhAc に続く第3の例を探索する。

(2) 開発した手法を蛋白質の自由エネルギー地形決定に用いる。

(3) 摂動については研究が既に研究が進展しているがこれを更に継続する。

(4) 独立部分空間解析を進展させる。

(5) これまでの総括として統合的な物理描像を構築する。

### 5. 代表的な研究成果

[雑誌論文](計 15 件)

Yumiko Saijo Hamamoto, Katsumi Imada, Tohru Minamino, May Kihara, Masafumi Shimada, Akio Kitao and Keiichi Namba, "Structure of the cytoplasmic domain of FlhA and implication for flagellar type III protein export", Mol. Microbiol., V76(1), P260-268 (2010)

Hannes H. Loeffler and Akio Kitao, "Collective Dynamics of Periplasmic Glutamine Binding Protein upon Domain Closure", Biophys. J., V97, P2541-2549 (2009)

Shun Sakuraba and Akio Kitao, "Multiple Markov transition matrix method: Obtaining the stationary probability distribution from multiple simulations", J. Comp. Chem., V30, P1850-1858 (2009)

Lee Wei Yang, Eran Eyal, Ivet Bahar and Akio Kitao, "Principal Component Analysis of Native Ensembles of Biomolecular Structures (PCA\_NEST): Insights into Functional Dynamics", Bioinformatics, 25(5), 606-614 (2009)

Lars Meinhold, Jeremy C. Smith, Akio Kitao and Ahmed H. Zewail, "Picosecond fluctuating protein energy landscape mapped by pressure-temperature molecular dynamics simulation.", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104(44), 17261-17265 (2007)

[学会発表](計 114 件)