

【基盤研究(S)】

大区分G



研究課題名 マルチスケール分子動力学シミュレーションによる細胞内分子動態の解明

理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員

すぎた ゆうじ
杉田 有治

研究課題番号：19H05645 研究者番号：80311190

キーワード：マルチスケールシミュレーション、細胞内環境、液液相分離、蛋白質構造柔軟性、酵素反応

【研究の背景・目的】

タンパク質などの生体高分子は細胞内において高濃度で混み合っている。この環境において非特異的な分子間相互作用が多く、細胞機能に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。

この研究では、我々は混み合った細胞環境における特異的・非特異的な分子間相互作用や生体分子ダイナミクスを研究する。この目的のため、我々は粗視化分子モデル、全原子モデル、QM/MM モデルを組み合わせたマルチスケール分子動力学シミュレーション法を開発する。異なるスケールのシミュレーションは情報科学的な手法で連結する。

【研究の方法】

マルチスケールシミュレーション手法は、GENESIS 分子動力学ソフトウェア上で開発し、新しいバージョンに導入する。GENESIS はスーパーコンピュータ「京」や「富岳」などで大規模な全原子分子動力学シミュレーションを実行するために開発されてきた。

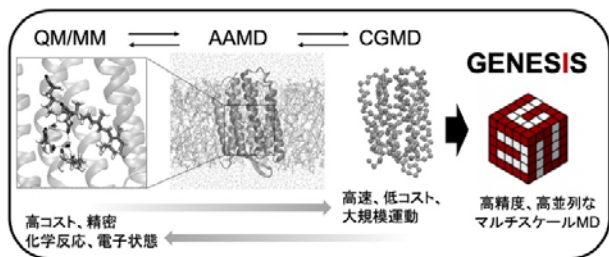


図1 マルチスケールシミュレーション

この研究では、主に粗視化シミュレーションと QM/MM シミュレーションの開発を行う。階層連結を行うためには、機械学習やベイズの定理など情報科学の手法を用いる。

ここで開発した手法を用いて、主に二つの生物学的課題に適用する。まず、最初の課題は、信号伝達経路に存在するタンパク質が引き起こす液液相分離である。我々は特に、タンパク質の構造柔軟性と安定性が液液相分離形成に果たす役割を理解するために、マルチスケール分子動力学シミュレーション、溶液 NMR、in-cell NMR を組み合わせた研究を実施する。このようにしてシミュレーション結果を実験的に検証することで、方法やモデルの信頼性を高めていく。

次の課題は、酵素反応における細胞環境の役割である。酵素は細胞内で生体化学反応を触媒する。触媒反応以前に、基質と酵素の結合が必要であり、この過程は酵素の周囲の環境の影響を受けるとされる。まず研究対象として tryptophan synthase による基質チャネリングという現象に着目して、全原子分子動力学と QM/MM 計算を行い、実験結果と比較する。

【期待される成果と意義】

開発される手法は独自性が高いだけでなく多くのユーザーに使いやすいものである。GENESIS は GPLv2 ライセンスのもとでフリーソフトウェアとして公開しており、開発した機能は新しいバージョンに導入して公開する。また、マルチスケールシミュレーションは「富岳」や GPU クラスタなどの新しい計算環境で利用できる。

細胞内で生じる生体反応を理解するために、基質結合、タンパク質間あるいはタンパク質基質間相互作用、酵素反応などは基本的な要素である。この研究から、我々は詳細な分子機構を解明するだけでなく、このような複雑な反応を解析する研究手法自身を開拓し、計算科学と実験科学の新しい共同研究を提案していく。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yu, I. et al., Biomolecular interactions modulate macromolecular structure and dynamics in atomistic model of a bacterial cytoplasm. *eLife* **5**, e19274 (2016).
- Sakakibara, D. et al., Protein structure determination in living cells by in-cell NMR spectroscopy. *Nature* **458**, 102-105 (2009).

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
152,400 千円

【ホームページ等】

<http://www2.riken.jp/TMS2012/tms/ja/index.html>
sugita@riken.jp