

受付 ID	16a55
分野	生命分野

## 巨大生体分子の長時間 MD シミュレーションプログラムの開発と

### 生体分子の構造機能相関の解明

Development of long-time molecular dynamics program for large biomolecules and elucidation of the structure-function relationship of biomolecules

鷹野 優

広島市立大学大学院情報科学研究科

#### 1. 研究目的

生体中では、蛋白質同士が相互作用し複合体を形成することで、運動・遺伝子発現・情報伝達など生命維持に必要な機能を発現する。本プロジェクトでは下記3件の大規模生体分子系の長時間 MD シミュレーションを実施する。(i)生体分子モーターダイニンは、ADP 結合と ATP 結合型の構造の違いにより、大きな力学的運動性を獲得すると考えられている。巨大なためシミュレーションが困難なダイニンの系に対して、MD シミュレーションを実施し、結合型の違いがいかにして運動性と結びつくのかを明らかにする。(ii) 転写を行う RNA ポリメラーゼ(RNAP) は古細菌からヒトまでよく似た高次複合体構造を持っている。長時間の MD シミュレーションを行い、RNAP 複合体アッセンブル分子機構の解明を目指す。(iii) 近年、Nuclear Distribution E Homolog 1 (NDE1)内の1残基のアミノ酸変異 S214F が、胎生期の神経発達に重要な役割を有する 14-3-3 $\epsilon$  タンパク質との相互作用が低下すること、神経軸索伸長に影響を及ぼし、統合失調症に強い影響を与えることが明らかにされた。タンパク質の立体構造に基づいたシミュレーションを行うことで、NDE1 タンパク質の野生株や S214F 変異体と 14-3-3 $\epsilon$  タンパク質との親和性を MD シミュレーションによって評価し、統合失調症の病態を原子レベルで理解することを目指す。

#### 2. 研究成果の内容

昨年度に引き続きダイニンについて長時間計算を行い、ADP 結合状態と ATP 結合状態ではストーク領域の振動が異なることが確認できた。ADP/ATP の違いがストークの振動モードを変化させ、これにより微小管との相互作用を切り替える分子機構が示唆された。

RNAP について、生理的単位である 11 量体での MD 計算を行った。さらに複合体形成に重要であることが実験的に確認されている D および L サブユニットを人為的に取り除いた 9 量体モデルを作成し、MD 計算を行った。両者とも 70 万原子を越える比較的大規模な系であり、それぞれ初期速度の異なる 2 つの条件で 100 ns ずつの計算を実施した。その結果、9 量体では DNA と相互作用するクランプ領域の揺らぎが大きくなることが分かった。クラ

ンプ領域の開閉は機能上重要な動きであり FRET による解析も為されているが、D、L サブユニットがクランプ領域の安定性に関わることが計算によって示唆された。

(iii) NDE1 について計算を行った。分子間相互作用の形態が複雑であるため通常のカノニカル MD 計算では難しいことが明らかとなってきたため、拡張アンサンブル法による検討を開始した。この計算についてはまだ終了していない。

### 3. 学際共同利用として実施した意義

中村春木教授 (大阪大学) のグループが中心となって開発した GPGPU 専用の MD 計算プログラム myPresto/psygene-G および myPresto/omegagene を、HA-PACS 上で活用することによって複数の GPGPU を活用した大規模系のシミュレーションが可能となった。プログラム開発ならびに様々な大規模生体分子系への応用を、大阪大学、広島市立大学、兵庫県立大学、立命館大学といった学際的なチームで実践することができた。

### 4. 今後の展望

独自開発の MD 計算プログラムの高度化を行うとともに、ダイニン、RNAP、NDE1 の計算をさらに続行し、より長時間の動的過程を解析する。さらに各課題について実験系研究者との共同研究を行い、原子レベルでの現象の理解に基づいた高次生命現象の解明に挑む。

### 5. 成果発表

#### (1) 学術論文

Narutoshi Kamiya, Tadaaki Mashimo, Yu Takano, Takahide Kon, Genji Kurisu, Haruki Nakamura, Elastic properties of dynein motor domain obtained from all-atom molecular dynamics simulations. (2016) Protein Engineering, Design and Selection 29 (8), 317-325.

#### (2) 学会発表

・ N. Mohan, K. Kasahara, A. Hirata, H. Nakamura, “Insights Derived from Molecular Dynamics Simulations into the Subunit Assembly and Clamp Motions of Thermococcus kodakarensis RNA Polymerase”, 日本蛋白質科学会第 16 回年会, 2016 年 6 月 7 日

・ S. Iida, B. Hanson, N. Kamiya, G. Kurisu, T. Kon, H. Nakamura, S. Harris. “Multiscale simulation of cytoplasmic dynein: From all-atom to continuum mechanics” 第 54 回日本生物物理学会年会, 2016 年 11 月 25 日

#### (3) その他

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース*
HA-PACS	○	3375
HA-PACS/TCA		
COMA		
※配分リソースについては 32node 換算時間をご記入ください。		