

バクテリア細胞質の全原子分子動力学シミュレーションによる分子ダイナミクスの解析

杉田有治（理化学研究所杉田理論分子科学研究室）

蛋白質や核酸などの生体分子が細胞内でどのように働いているかを理解することは、分子細胞生物学の目標の一つである。通常のアプローチは、X線結晶構造解析などの構造解析法を用いて蛋白質などの立体構造を決めて、分子構造と機能の関係を理解しようとするものである。しかし、このアプローチでは、分子ダイナミクスや構造変化の寄与が含まれていないし、細胞環境が機能発現にどのように影響しているかがわからない。細胞質は非常に多くの蛋白質、RNA、代謝物などが混み合っている濃厚溶液であり、試験管内の希薄溶液とも、構造解析で用いられる結晶状態とも異なる環境である。そのような環境の影響はこれまで、単純化されたモデルを用いた統計力学・シミュレーション・実験などで解析され、「排除体積効果」が分子混雑による影響を説明する代表的なファクターであると考えられてきた。しかし、近年の In-cell NMR 実験などから、この古典的な理論で説明できない現象が現れてきており、新たな解析が必要となってきた。

我々は、ミシガン州立大学の Michael Feig 教授との共同研究で、バクテリア細胞質の全原子モデルを作成することを試みた。我々は *Mycoplasma Genitalium* という全ゲノムが既に解読されておりさらにプロテオーム解析によって各蛋白質などの濃度が得られているバクテリアをターゲットとして、既に得られているできるだけ多くの実験結果と対応するモデルを構築した。特筆すべきことは細胞質に含まれる蛋白質の 90% の構造のホモログが既に実験的に決定されていることである。得られた全原子モデルには水分子も含めて 1 億原子が含まれており、これまでの計算機環境ではシミュレーションをしてダイナミクスを調べることができない。しかし、幸いなことにスーパーコンピュータ「京」を利用することで、その全原子モデルの分子動力学シミュレーションを行うことができた。また、そのために我々は超並列分子動力学ソフトウェア GENESIS を新たに開発し、効率的な計算を実施した。2 年にも渡る長期のシミュレーションから、我々が得た知見は、細胞内環境での分子間相互は極めて多様で複雑であることである。そこでは蛋白質間相互作用だけでなく、蛋白質と ATP など代謝物の相互作用も複雑に絡み合っている。近年、実験的にもそのような相互作用が注目されており、新たな展開が期待されている。