

(1)分子スケール解析チーム

- チームリーダー: 横浜市大・木寺詔紀
- 協力研究者所属機関:
分子研、神戸大、東大、京大、産総研、NEC

分子スケールに関する研究

目的

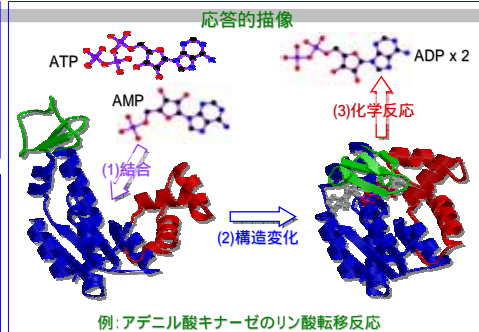
生命活動の分子基盤であるタンパク質などの生体高分子が生体内で担っている機能をシミュレーションによって捉えることにより分子生物学・細胞生物学の課題を解明し、さらには新たな薬剤開発につなげることを目的とする

観点

生物機能をどうシミュレーションで捉えるか?

タンパク質における生物機能の応答的描像

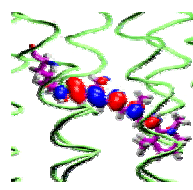
「**基質結合**、環境因子の変化などの外部からの**摂動**に対する**応答**として開始される一連の**構造変化**とそれに伴う**化学反応**」



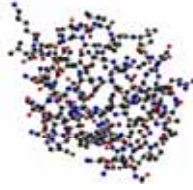
手段

分子スケール研究は以下の3つのスケールの計算を総合して行う

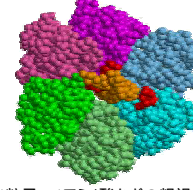
量子化学計算



分子動力学計算



粗視化モデル計算



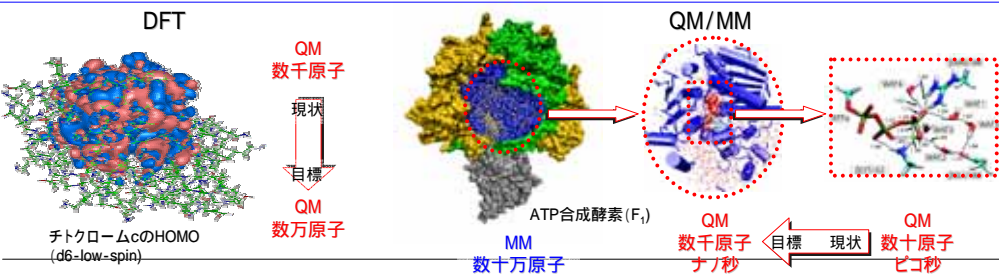
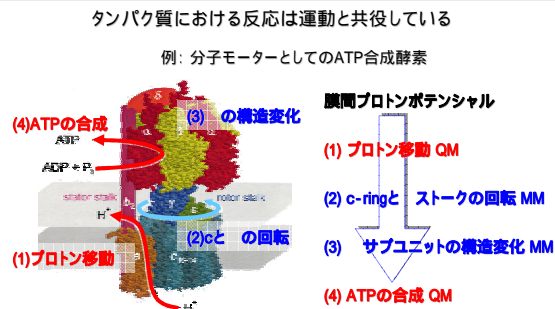
より小さく
より短時間
より厳密

より大きく
より長時間
より近似的

量子化学計算

目的: タンパク質における、酵素反応、電子移動、プロトン移動などの量子化学過程をシミュレートすることで、タンパク質の場で起こる現象の電子状態レベルにおける詳細を理解する。

目標: 環境としての水分子、脂質分子を含んだ数万原子系における電子状態計算、1ナノ秒の量子ダイナミクス計算を行い、酵素における化学反応、エネルギー代謝系(呼吸鎖、光合成系等)の電子移動、プロトン移動、さらには化学反応で駆動されるモータータンパク質の大規模運動などの機序に迫る。さらに、電荷移動を含むより精密な力場のもとで薬剤設計をすることを可能にする。

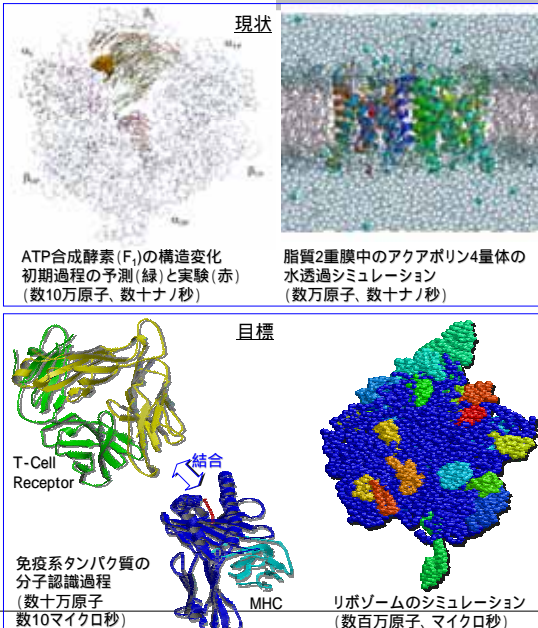


分子動力学計算

目的
生体高分子を水中もしくは細胞膜中の生理条件を満たす環境に配置した原子レベルのモデルを構築し、基質分子との相互作用などによる摂動を加えることで、その応答として起こる過程を分子動力学計算によりシミュレートすることによって、そのタンパク質の分子機能を解明する。

目標
現状として可能な比較的小さなタンパク質の短時間シミュレーションを、巨大超分子複合体(呼吸鎖タンパク質、リボソーム、などの数100万原子系)のマイクロ秒オーダーの応答過程のシミュレーションにまで拡張する。さらに、複数の生体高分子が解離状態から複合体形成をする過程(DNA + 転写系複合体など、数10万原子系の10マイクロ秒オーダー)、タンパク質が変性状態から生状態に巻き戻るフォールディング過程(数万原子系の100マイクロ秒オーダー)などを課題として取り組むことで、生物学的に重要な系についての問題を解明する。

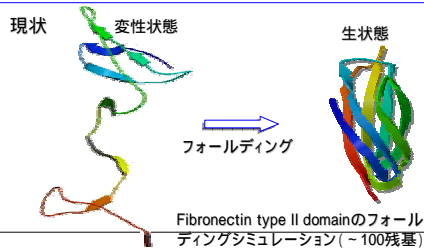
連携
量子化学、粗視化モデルと連携してマルチスケールを実現するため、力場の精密化、長時間現象への外挿などの方法論を構築する。それらの成果をもとに、新たな薬剤開発につながる精密ホモロジーモデリング法、薬剤-タンパク質相互作用、誘導適合の研究を行う。



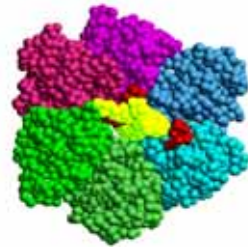
粗視化モデル計算

目的: 原子レベルでは取り扱い得ない巨大・長時間の細胞生物学的問題をメソスコピー的なレベルの分子モデルで扱うことで、時間・空間の情報を持たない細胞生物学の手法に新たな情報をもたらすことを目的とする。さらに、細胞レベルのシミュレーションに接続する。

目標: 基本的にはアミノ酸残基を質点として、そこにデータベースから導いたポテンシャルを用いた粗視化モデルによるシミュレーションを行う。それによって、~500残基のタンパク質のフォールディング問題、筋肉、細胞骨格上のモータータンパク質等の大域的運動、タンパク質、脂質、核酸をも含んだウイルスの自己組織化、ホストへの感染などの「ウイルス丸ごと」規模のシミュレーションの実現を目指す。最終的には、細胞レベルシミュレーションと接続する。



現状



ATPの加水分解とサブユニットの構造変化が連鎖的に起こり、それによってサブユニットが360度回転する

ATP合成酵素(F₁) サブユニットのATP加水分解過程での360度の回転運動シミュレーション(数百ミリ秒の過程を再現する)

目標

