

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	イオンモビリティ質量分析と分子シミュレーションの統合によるタンパク質の立体構造解析				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	淵上 壮太郎
	研究分担者	所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	淵上 壮太郎

講演題目	粗視化分子動力学シミュレーションによる Swi5-Sfr1 の気相構造解析
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【背景】近年、多様な計測・解析技術の開発・適用により、生体分子の立体構造や機能の解明が精力的に行われている。さらに、実験データとシミュレーションやAI、機械学習などの情報科学の手法による結果とを統合（データ同化）することによって、これまで困難であった高度で詳細な解析が可能となってきている。このような計測・解析技術の一つとして、「イオンモビリティ質量分析（IM-MS）法」が挙げられる。IM-MS の計測データは、シミュレーションと組み合わせることによって、測定分子イオンのサイズ・形状・電荷分布を推論することができ、低分子からタンパク質まで幅広い対象に適用されている。しかし、学術研究においては高い有効性が実証されているものの、創薬や疾患メカニズムの研究においてははまだ十分に活用されていないという状況である。【目的】本研究では、多様な立体構造を取り得るタンパク質を対象として、IM-MS の計測データと粗視化分子動力学（CG-MD）シミュレーションを組み合わせるデータ同化によって、実験結果を適切・的確に説明し得る構造アンサンブルの構築を試みるとともに、データ同化手法としての確立を目指す。具体的な研究対象としては、特定の構造を取らない天然変性領域をもつタンパク質複合体である Swi5-Sfr1 を取り上げる。Swi5-Sfr1 は、DNA 相同組換えにおいて Rad51-単鎖 DNA フィラメントの形成を制御する因子であり、同じ機能をもつものとして家族性乳がんの原因遺伝子である BRCA1 と BRCA2 がある。【結果】まず、IM-MS 計測で得られる衝突断面積（CCS）をタンパク質の粗視化モデルから推定するために、30 種類の球状タンパク質の立体構造を用いた全原子構造の CCS 値と粗視化モデルの CCS 値の回帰分析を行い、粗視化モデルの粒子半径を決定した。続いて、気相中の CG-MD シミュレーションで実験と整合的な CCS 分布を与える構造アンサンブルを得るために、ビオチン結合タンパク質であるアビジン 4 量体を用いて、残基間相互作用の適切な強度と相互作用領域を決定し、粗視化モデルによる CCS 分布の推定法を確立した。さらに、確立した推定法に基づいて、Swi5-Sfr1 の水中と気相中の CG-MD シミュレーションを実行し、得られた構造アンサンブルから CCS 分布を推定した。Swi5-Sfr1 の天然変性領域は、水中では大きく揺らいでいて実験値より大きな CCS 値を与えたが、気相中では小さく凝集して CCS 値の劇的な減少をもたらした。結果として、実験の CCS 分布を再現する合理的な構造アンサンブルを得ることに成功した。今後は、開発した粗視化モデルによる CCS 分布の推定法を H2A-H2B 二量体などの他の天然変性領域をもつタンパク質へと適用するとともに、静岡県内の研究機関との共同研究へと発展させたい。</p>