

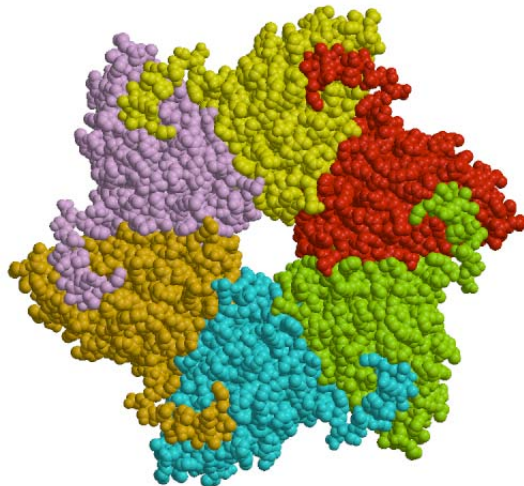
# 「シミュレーションが切り開く新しい生物学 —夢と発想の展開へ—」

「次世代生命体統合シミュレーション  
シンポジウム2007」

主催：独立行政法人理化学研究所

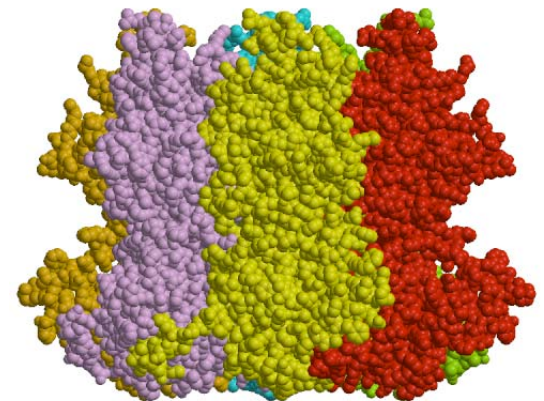
日時：2007年12月25日

会場：MY PLAZAホール



郷 通子

(お茶の水女子大学)



# 21世紀の生命科学 シミュレーションによる生命機能の解明へ

生命科学における**20世紀最大の成果は遺伝子DNAの発見**

この発見によって、生命の起源、進化、細胞・個体の機能、疾病の機構など、生命の基本的機能・機構の背後に**遺伝子とタンパク質という明瞭な物質の働き**があることが明らかになり、今日の生命科学の隆盛がある。

ゲノムとコードされるタンパク質の正体がわかりつつあるが、必要な分子や細胞がどの**タイミング**で、どのように**相互作用**するのか未知である。

生命科学の現在の達成点を位置づけ、先のゴールに近づくために、**計算機シミュレーション**が何をもたらすのか。

# ヒトゲノムプロジェクト



NATURE | VOL 409 | 15 FEBRUARY 2001 | www.nature.com



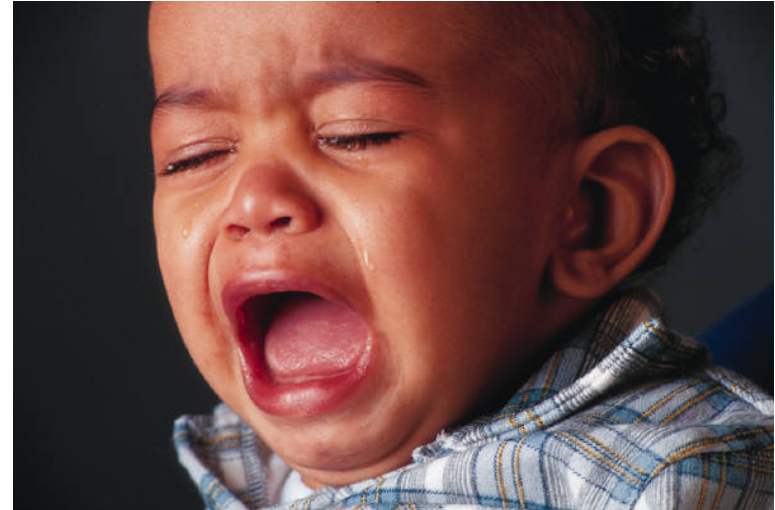
16 FEBRUARY 2001 VOL 291 SCIENCE www.sciencemag.org

"The ability to take **global views of genomes** could greatly accelerate biomedical research, by allowing researchers to attack problems in a **comprehensive and unbiased** fashion." (Lander *et al.*, 2001)

# 線虫



# ヒト



細胞の数  
遺伝子の数

約1,000個  
約20,000個

約60兆個  
20,000~30,000個

遺伝子  
(DNA)

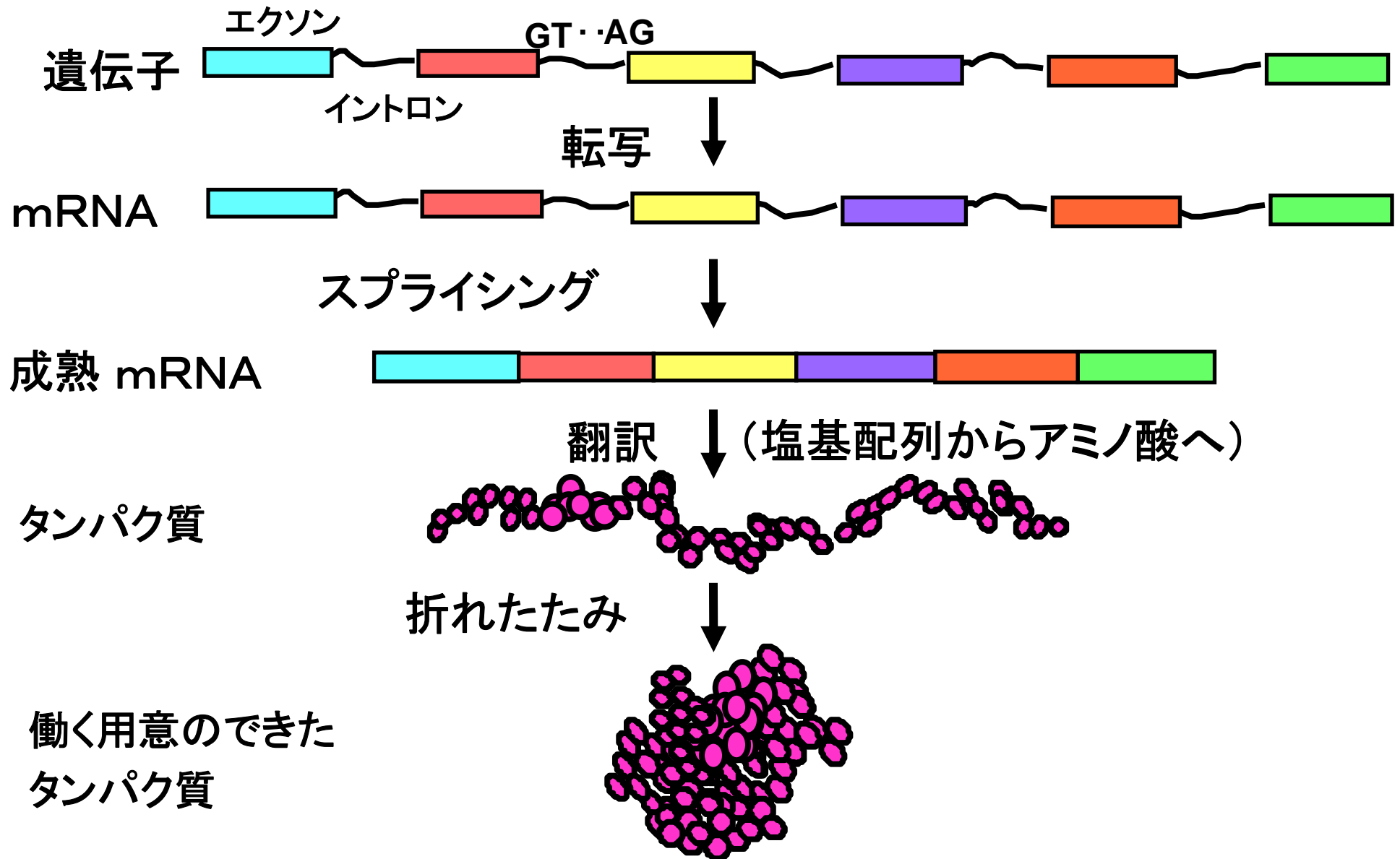


転写産物  
(RNA)



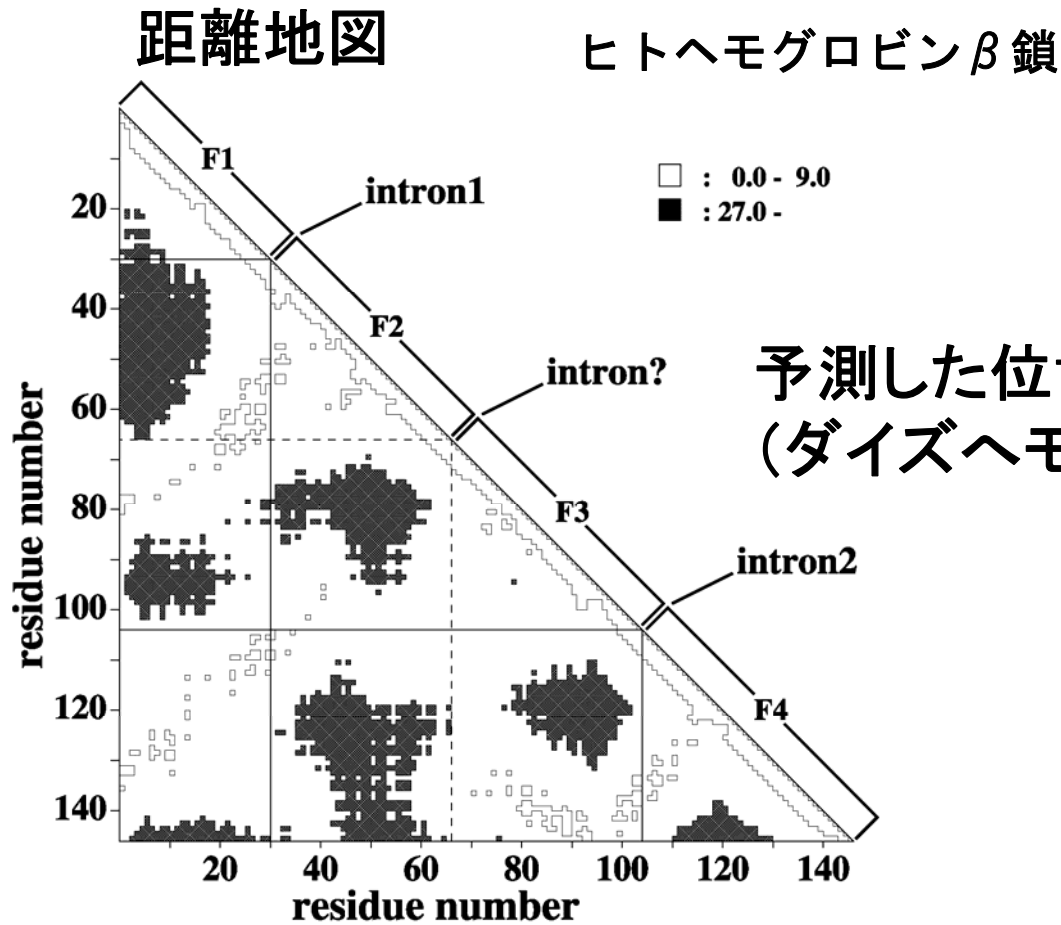
タンパク質  
(何種類?)

# 分断された遺伝子がタンパク質に翻訳される



# イントロンの位置からモジュールの発見

Go, M. Nature (1981)



予測した位置にイントロンが発見された  
(ダイズヘモグロビンの遺伝子)

# モジュールとは

一次構造上連続でタンパク質のコンパクトな部分構造(立体構造の単位)。平均13残基からなる。

同定方法:

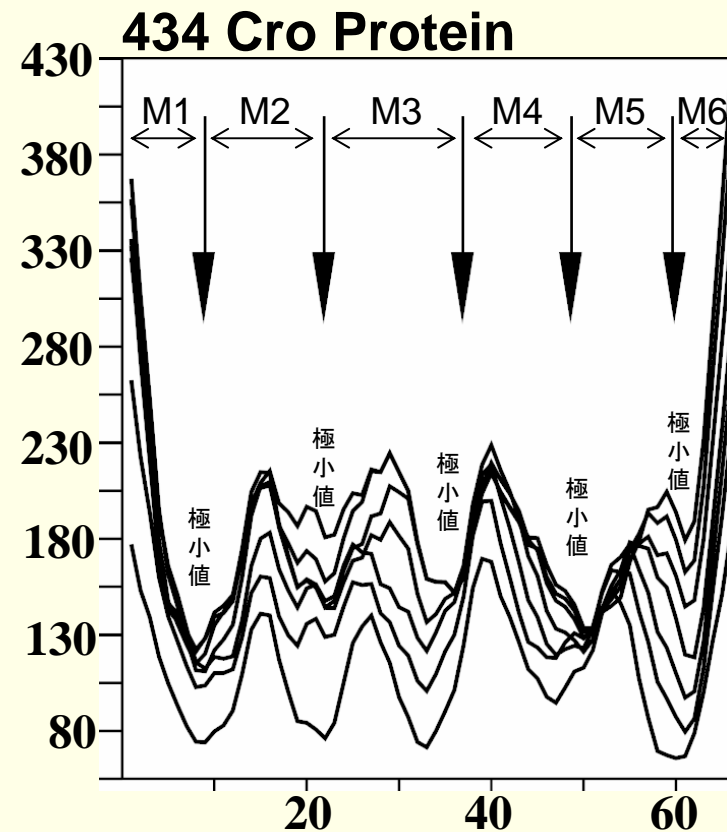
## Centripetal Profile

$$F_i = \sum_{i-k \leq j \leq i+k} r_{ij}^2 / (2k + 1)$$

$i$  : 残基番号

$r_{ij}$ :  $i$ 番目の $\alpha$ 炭素と $j$ 番目の $\alpha$ 炭素の空間距離

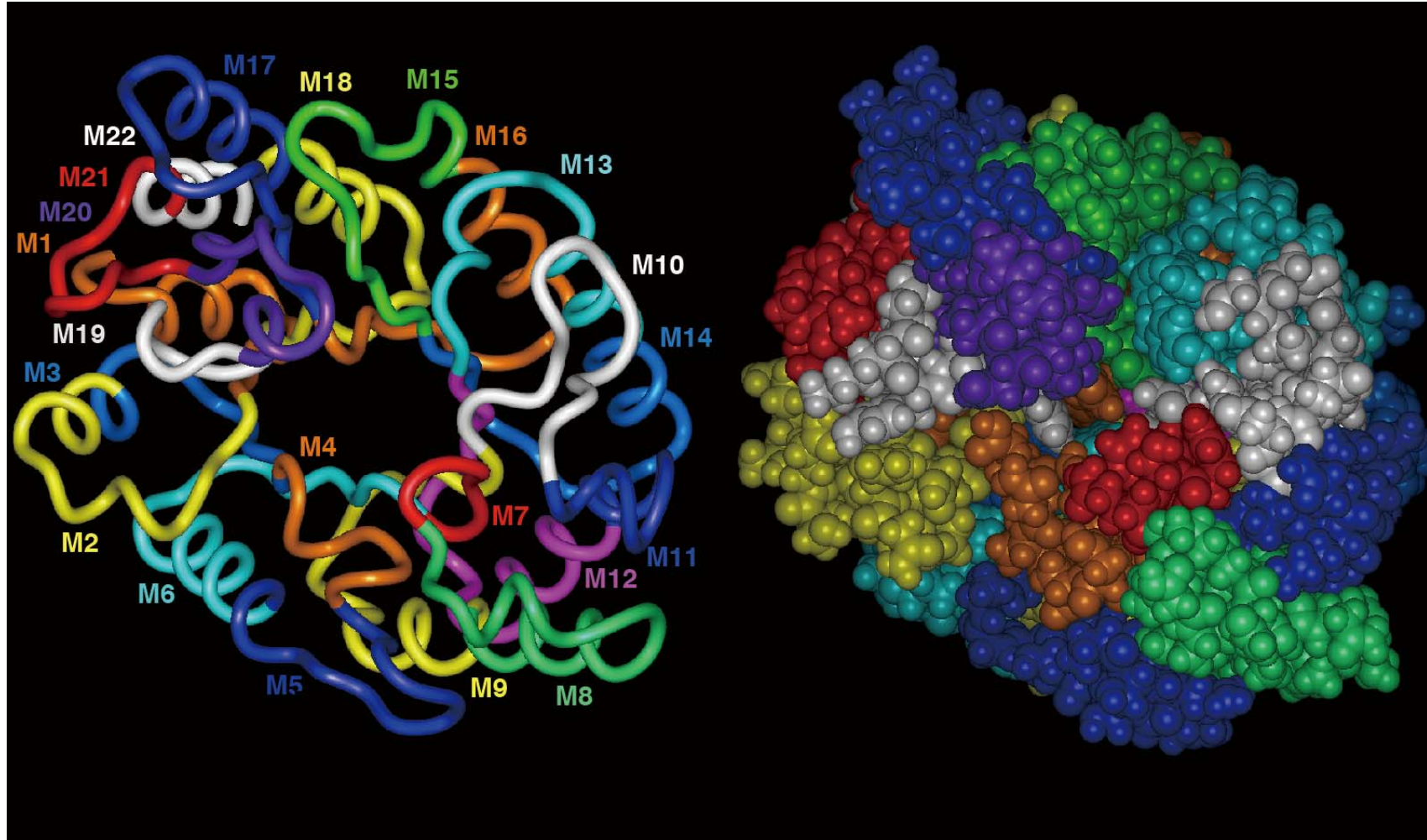
$k$  : 計算する窓枠 ( $k = 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45$ )  
Go & Nosaka (1987)



タンパク質の立体構造データさえあれば同定できる構造

Yura, et al. (1999)

## キシラナーゼのモジュール構造

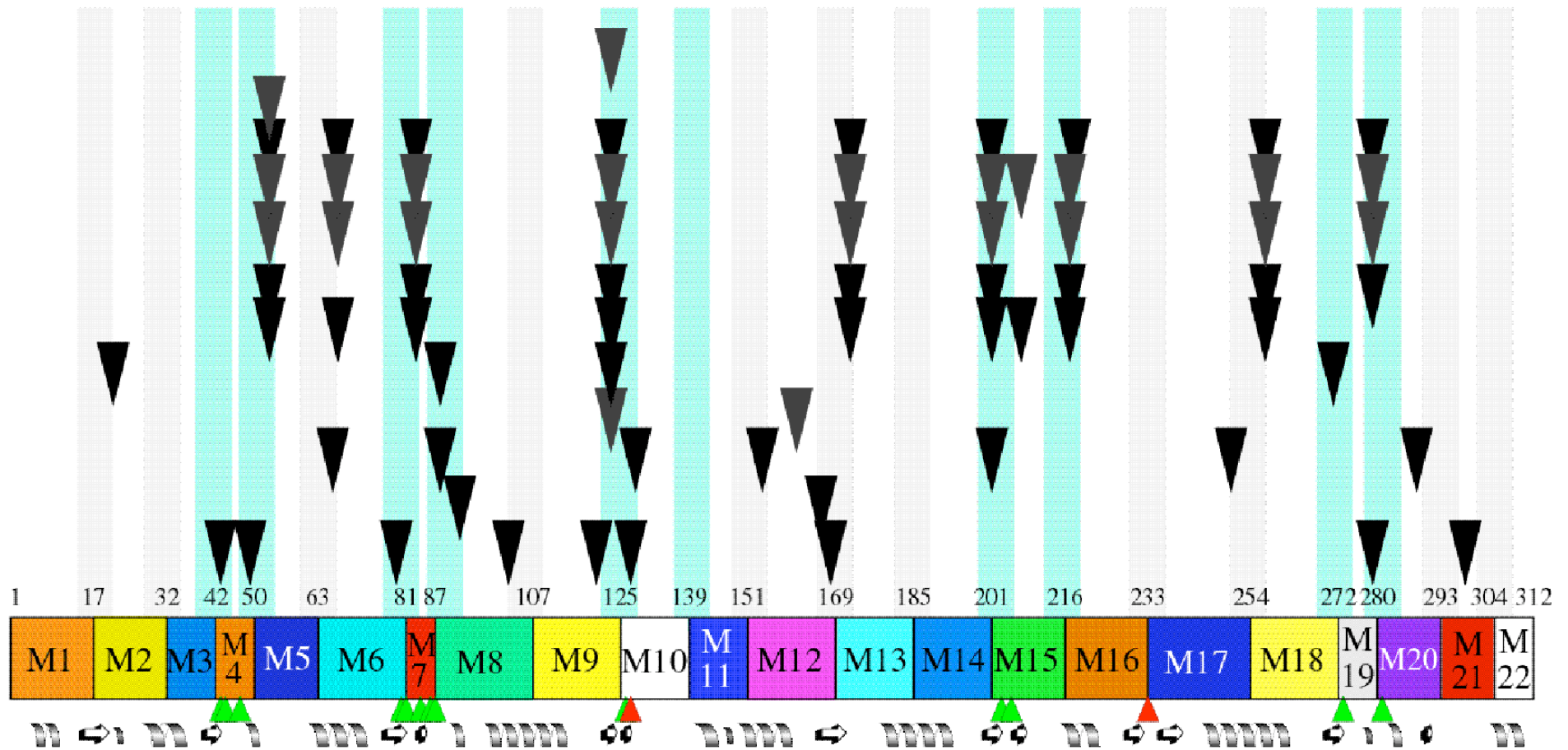


一次構造上連続かつコンパクトな部分構造。  
タンパク質全体をあますところなく分断。

(Sato, *et al.*)



# キシラナーゼにおけるモジュール境界とイントロンの対応



モジュール境界に近い 24個  
モジュール境界から遠い 6個

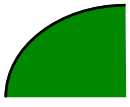
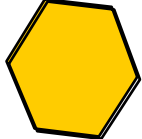
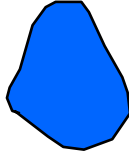

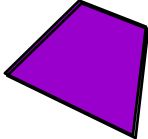
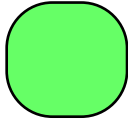
この分布が偶然起こる確率  $p < 0.00072$

(Sato, et al. 1999)

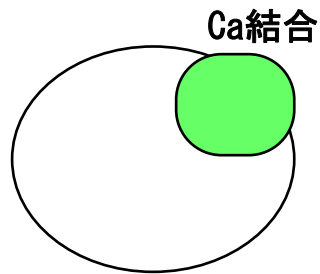
FXYN (*S. olivaceoviridis* E-86) と Cex (*C. fimi*)とのモジュール交換によって、酵素活性変換ができた (Kaneko, et al (2000))。

# 同じモジュールがいろいろなタンパク質に分布している (module shuffling)

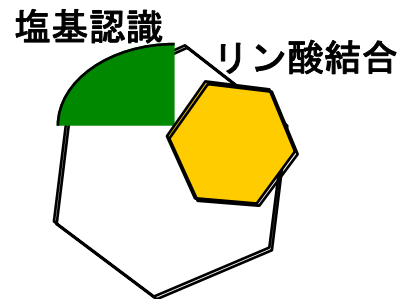
モジュールのカタログ

 塩基認識	 リン酸結合	 リン酸結合
 ヘム結合	 Mg結合	 Ca結合

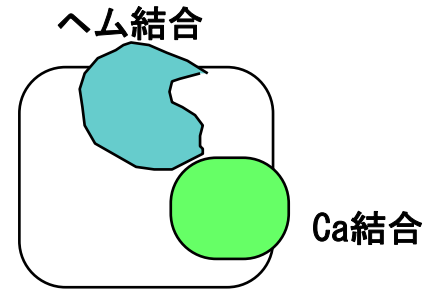
モジュールは3役をこなす  
構造、機能、進化のユニット



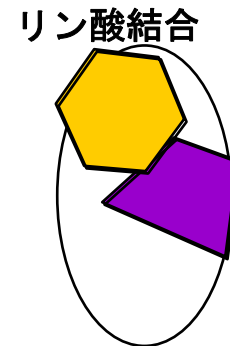
タンパク質A



タンパク質B

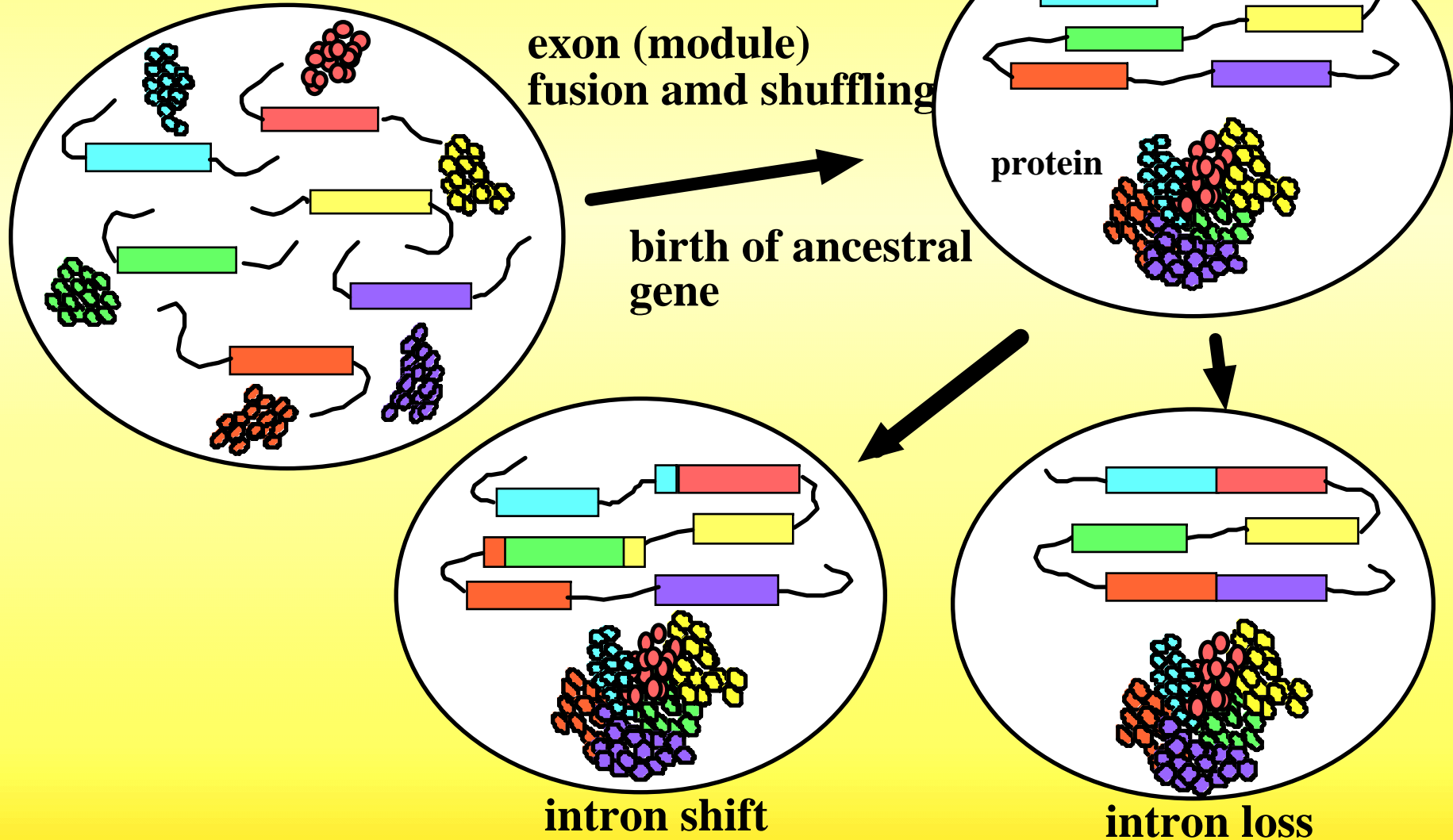


タンパク質C



タンパク質D

# Evolution of protein and gene (module and exon)



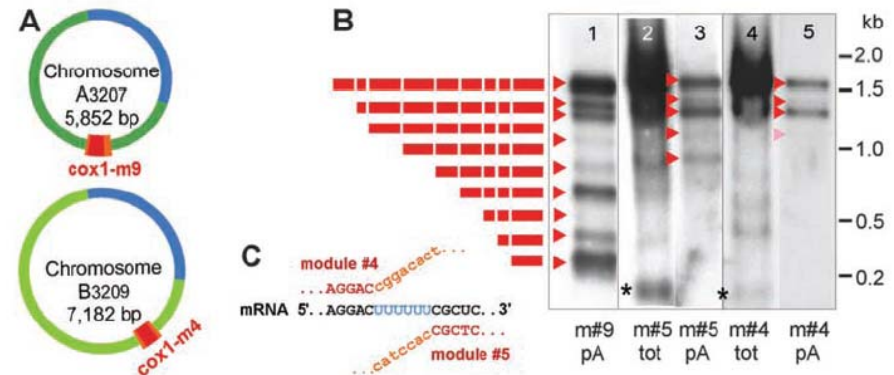
# モジュールのシャッフリングによるタンパク質の発現

www.sciencemag.org SCIENCE VOL 318 19 OCTOBER 2007

415

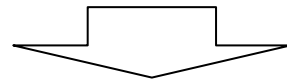
## Mitochondrial DNA as a Genomic Jigsaw Puzzle

William Marande and Gertraud Burger\*

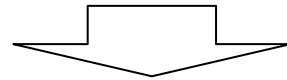


**Fig. 1.** (A) Representative mitochondrial chromosomes of *Diplonema*. Green and blue arcs are the constant region; the green portion is identical in chromosomes of the same class; the blue portion is identical between chromosomes of class A and B. Cassettes include a gene module (red box) and flanking regions (orange boxes). (B) Northern hybridization with polyadenylated (pA) or total RNA (tot). Probes are *cox1* coding regions, i.e., the C-terminal (m9, lane 1) and two internal modules (m5, lanes 2 and 3; m4, lanes 4 and 5). Triangles point to bands, and asterisks indicate transcripts of individual modules. The presence of bands in lanes 2 and 4 that are not seen in lane 1 indicates ligation of non-poly(A) transcripts and suggests that different pathways of module assembly exist. Rows of red boxes symbolize polyadenylated transcript intermediates. (C) *cox1* mRNA with nonencoded uridines (blue) between m4 and m5. Genomic sequences of gene modules and module-flanking regions are indicated in red uppercase and orange lowercase letters, respectively.

*Diplonema papilaltum* (原生動物)のミトコンドリア $cox1$ の遺伝子は、断片化 (gene module) されて、異なる染色体にコードされている。

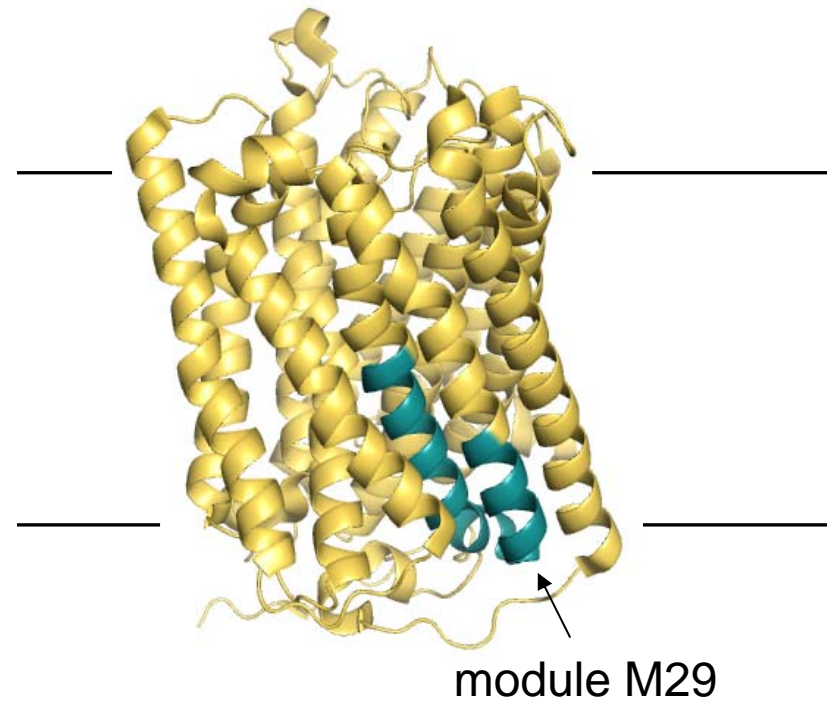
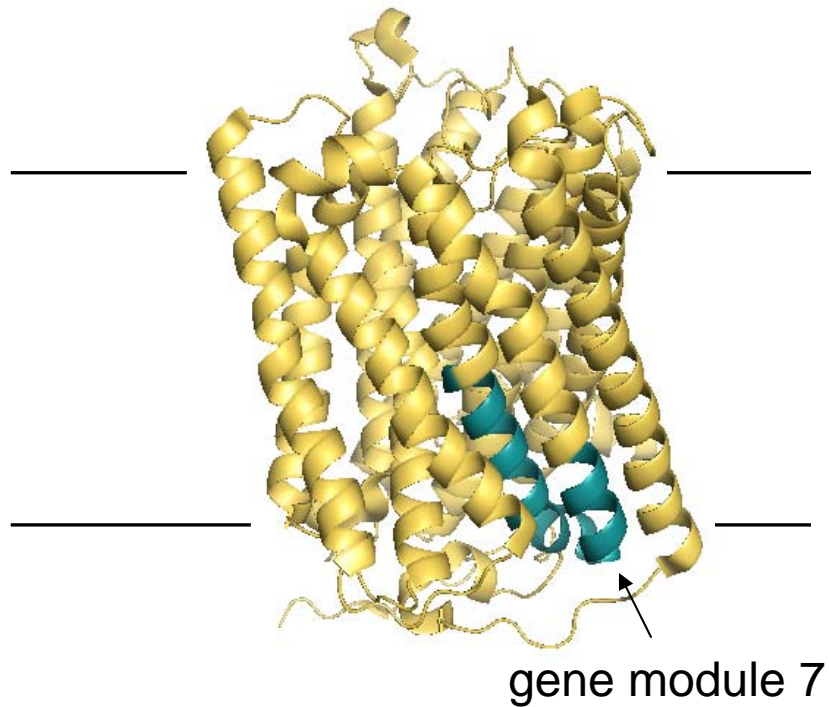
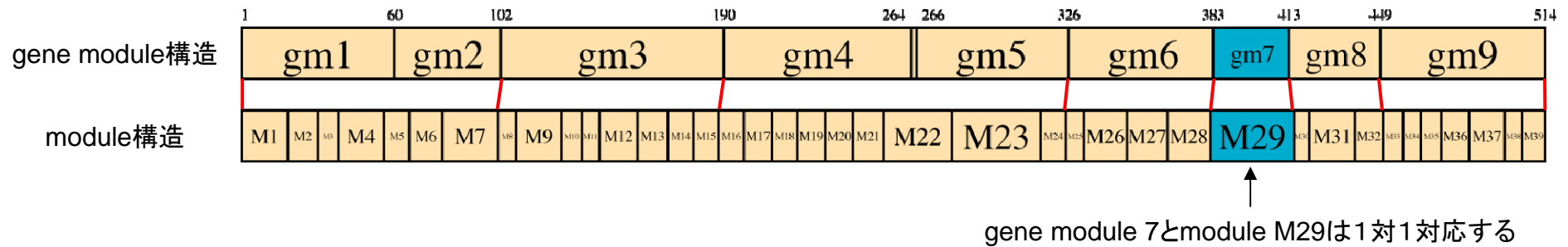


ばらばらに転写されたmRNAが未知の機構で融合し、 $cox1$ のmRNAになる。

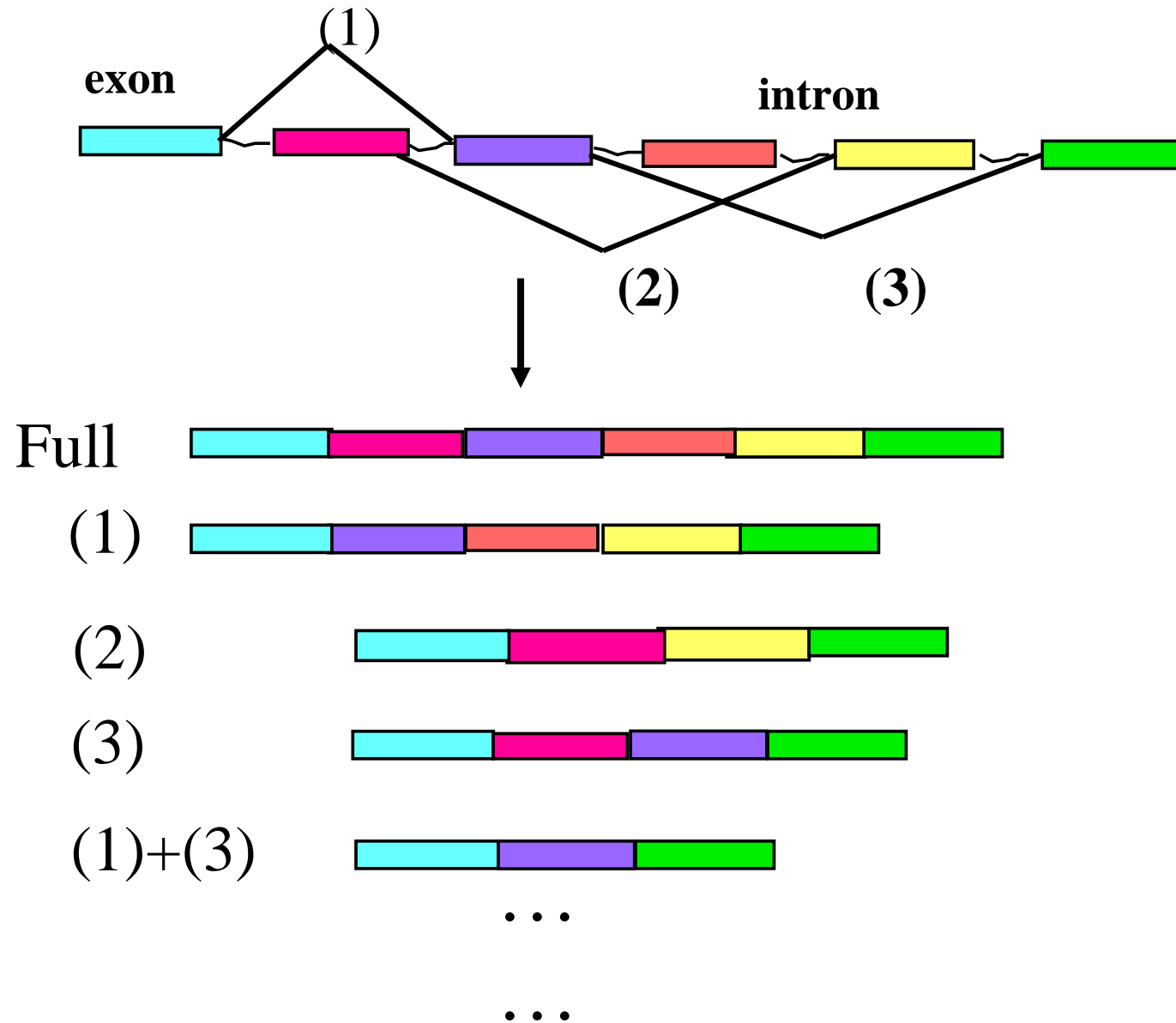


現存のモジュールシャッフリングか？

# moduleとgene moduleの対応関係



# 選択的スプライシング (Alternative Splicing)



# 選択的スプライシング

- タンパク質の多様性に寄与
- タンパク質と他の分子間の相互作用を変化させる

Kei Yura, Masafumi Shionyu, Kei Hagino, Atsushi Hijikata, Yoshinori Hirashima, Taku Nakahara, Tatsuya Eguchi, Kazuki Shinoda, Akihiro Yamaguchi, Ken-ichi Takahashi, Takeshi Ito, Tadashi Imanishi, Takashi Gojobori, Mitiko Go, **Alternative splicing in human transcriptome: Functional and structural influence on proteins.** Gene 380, No.2, 63–71, 2006.

# 展開中

ヒトのトランスクリプトームには、**選択的スプライシング (AS)** による数多くのバリエーションが存在する。それらバリエーションの果たす役割を明らかとするために、現在増大しつつある立体構造情報や蛋白質複合体情報を利用して、ASによるバリエーションの産生が招く蛋白質相互作用の変化を推定するアルゴリズムを開発し、**遺伝子発現ネットワークや代謝ネットワークの制御のメカニズムとの関連**を解析する。



# 選択的スプライシング

モジュールを切り替えて  
「蛋白質の相互作用を変化させる」

蛋白質ネットワークのパスを切り替える

＜今後の課題＞

- ・シミュレーションによる相互作用の予測

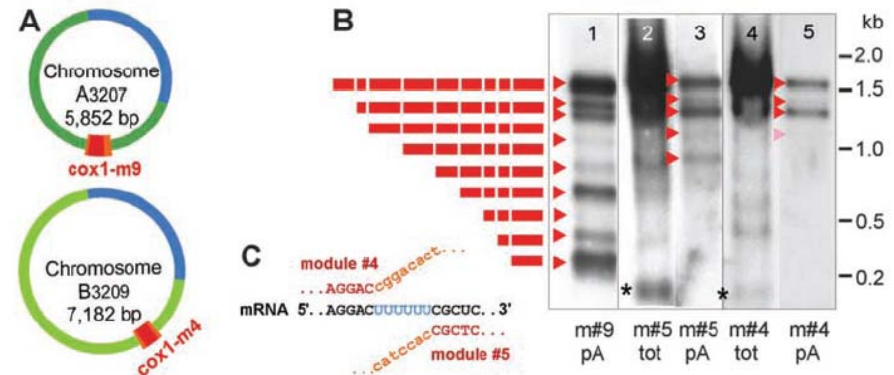
# モジュールのシャッフリングによるタンパク質の発現

www.sciencemag.org SCIENCE VOL 318 19 OCTOBER 2007

415

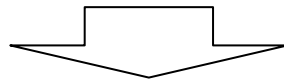
## Mitochondrial DNA as a Genomic Jigsaw Puzzle

William Marande and Gertraud Burger\*

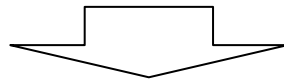


**Fig. 1.** (A) Representative mitochondrial chromosomes of *Diplonema*. Green and blue arcs are the constant region; the green portion is identical in chromosomes of the same class; the blue portion is identical between chromosomes of class A and B. Cassettes include a gene module (red box) and flanking regions (orange boxes). (B) Northern hybridization with polyadenylated (pA) or total RNA (tot). Probes are *cox1* coding regions, i.e., the C-terminal (m9, lane 1) and two internal modules (m5, lanes 2 and 3; m4, lanes 4 and 5). Triangles point to bands, and asterisks indicate transcripts of individual modules. The presence of bands in lanes 2 and 4 that are not seen in lane 1 indicates ligation of non-poly(A) transcripts and suggests that different pathways of module assembly exist. Rows of red boxes symbolize polyadenylated transcript intermediates. (C) *cox1* mRNA with nonencoded uridines (blue) between m4 and m5. Genomic sequences of gene modules and module-flanking regions are indicated in red uppercase and orange lowercase letters, respectively.

*Diplonema papilaltum* (原生動物)のミトコンドリア $cox1$ の遺伝子は、断片化 (gene module) されて、異なる染色体にコードされている。



ばらばらに転写されたmRNAが未知の機構で融合し、 $cox1$ のmRNAになる。



現存のモジュールシャッフリングか？

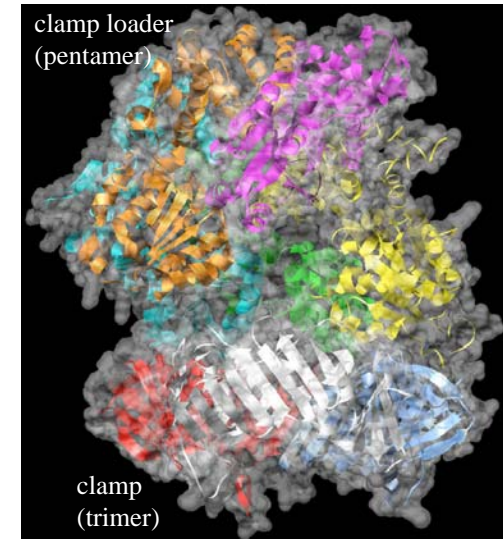
由良敬(原研)作成

# タンパク質は3次元構造を形成して機能する

タンパク質を構成する**原子の厳格な空間配置**によって、生体内化学反応触媒、シグナル伝達、細胞骨格形成などが可能となる。



全タンパク質の3次元構造によって、**分子の集合体としての生物**がはじめて俯瞰できる。



clamp and clamp loader complex (octamer):  
The clamp loader load the clamp to DNA for DNA replication.



X線または核磁気共鳴による全タンパク質の立体構造決定は**時間とコストを考えると現実的ではない**。全タンパク質の動的構造を実験的に測定することはさらに困難。



3次元構造(動的構造を含む)の俯瞰は、**計算生物学と構造生物学の協力**により達成される目標

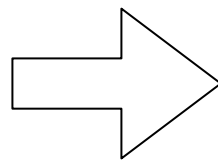


John Kendrew and myoglobin model in 1957

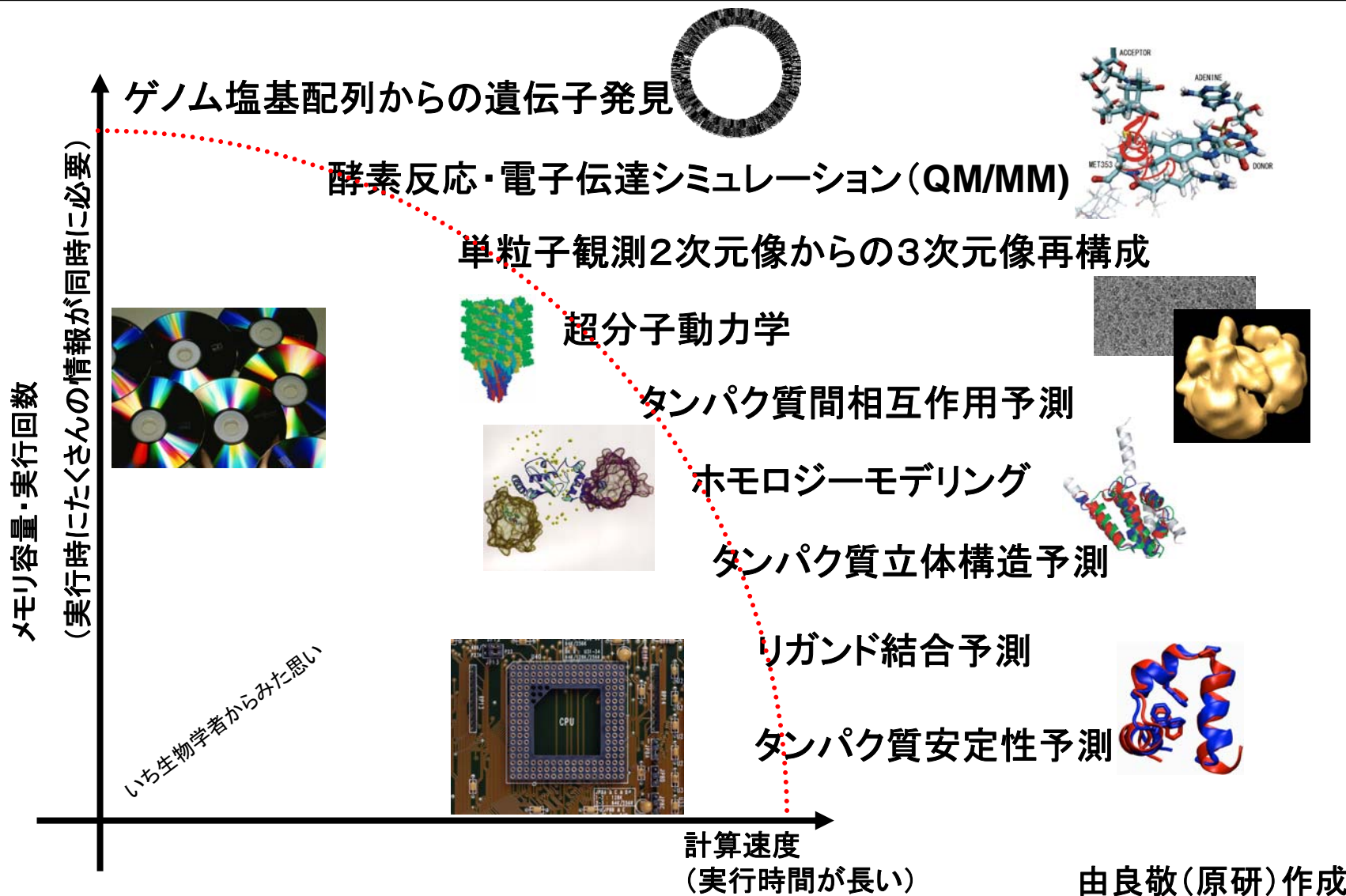


ENIAC in 1953

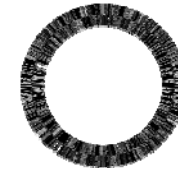
# ゲノム塩基配列読み取り後の計算生物学



情報生物学  
構造生物学  
動構造生物学



# ゲノム塩基配列からの遺伝子発見



すべての遺伝子(タンパク質をコードしている部分)をいまだに見つけ出していない。

ヒトの染色体

## ヒトDNAの一部

```

aaagac tcaaccagcc tag ttc tggcc ttt tcc tagaagca tcc tgcaca tcaagcact
cat tac tcact tggca tgt gta ta tgc tggcc tgg ttt tac ta tgc tggccc tgc at tac ta
tt tcaacct taat ttt tccaac taaagca caa tcc tag tct ttt tgg ttt ttt tcaaa tagc
ttt tggag tacagg tgg ttt ggggt taca tgaat aat taat tgc at tag tgg tga tgc t
gagat ttt tag tgc aacca tca ccaag tag tgc at ttt tccaat at gtagg ttt tta
tcc tcaacc tgc tccaacc tccaact tcc tgaac tcaaa tag tca at ta tgc at tcc tgc
ta tgc ttt tgg taacca tag ttt tagg tcc tca taag ttagagca ta tgg ta ttt tca ttt
ccat tcc tggat tac tca ct tagaa taa tggcc tccagc tca ccaag tgc tgc aaaa
atacat ttt tca ttt gtt ta tggc tgg tag ttt tcca tga ta ta taca taccaca ttt t
c ttt tca cca cca t tgg tca a tgggc aca tagg tca tcca ta ta ttt gca at tgg a
t tgc tca caa taa t gta tgc a ccc ggc t c ttt t tca ta aat gac ta ttt tcc tgc
gg tga ta ccc ag ta a tgggt tgc tgg a tca a a t g ta g a c t a c t t t a a t t c t a a g
a a g t c t a t a c t g t t t t c c a t a g a g a t g t a c a a t t a c a t t c c a c c a g a g t a c t
a a t g t t c c c t t t t a c c a c a a c a t a c c a a c t a c t g t t t t t g a c t t t t a a t g a t
g g c a t t c t g c a g g g t a a g a t a g t g t c a t t g g t t t a a t t g c a t t t a t c t g a t
g a t t a g t a g t t g a c a t t t t t c a t a g t t g t t g g c a t t g t a t a t t c t t g a a
g a a a t g t c a t t c a t g t c a t t t g t c a c c t t t g a t g g a t a t t t g g g t t t t t t c
t t g c g a t t g t g t a g t t c c t t g t a g a t t c t g g a t t a g t c c t t t g t c a g a t g c a c a g
t t t g c a a a t a t t t t c t c a c t a c t g t g a t t g t g t t a t t c t g a t g a t t a t t c t t t
g a t g a c a g a a g c t t t a g t t t a a t t a g g t t c c a t t a t t t a t t t t g c t t a g t t g a c a t
t g t t c t g g g g t c t t a g t a a t a a t t c t t g c c t a g g c a a t t g t t a a g a g g t t t c
c t a g g t t a c c t t c t a g g a t t t t a c g g t t c a g g t c t t g g a c t t a a g a t c t g a a g g t c t
t g a t c a c t t g a g t t a t t t t t t a a a g g t g a g a a t a g t g a t c c a g t t c a t t a t c
t a c a t g t g g c t a t c c a g t t t t c c c a c a c a c a t t a t a a a t a g a g t g c c t t c c t a a a t
t a t a t t c t g t a t g c t t g g t c a a a g a t c a g t t g g t t g t a a g t a t t t g g c t t a t t t c t g
g g t c t c t g t a t t t t c a t t g g t c a e g t g t c t a c t t t t a t a c a a g t t g t t t g g t a a
c t a t a c c t a g t a g t a t a a t t g a a g t t g g t a a t g a t g c c t c c a g a t c t g t t c t t t
t g c t t a g g a t t c t t g g c t a t t t g g c c t c t t c t g g g t t c a t a t g a a t t c a g a a t t g
t t t t t c a a t t t a t g a a a a a t a t g t t g g t a t t t g a t a g g a a t t g c a t t g a a c t g t
a g a t t g c t t a g g t a a t a t g g t c a t t t c a t a a t a t g a t c t t c a a a t c c a t a a t g t c a
a t g t g t t c c a t t g g t t t t g c c a t c c a t t a t t t t t a g c a g t t c t a t a g t t c t c t
c a t a g a g a t c t t c a c c t c c t t g a c t a a g t g a t t c c t a g g t c t t t t t t t c a g c t g t g
t a a a a a a a t t g a g t c t t g a t t g a t c c t c a g c t t g g t t g t t g g t a t a t a g c g g t g
a t a c t a c t t g t g t a c a t t g a t t g t a a c c t g a g a c t t a c t a a a t c a t t t a t a c a a a
a t a g g a g t c t t t g a a t a a g t c t t t g g g g t t t c t a g g t a t a t a a t c a t a c a t a c a g c a a
a g a g c a a t a a t t g a c t t c c t t t t c c a t t t g g a t g c c c t t a t t c c t t c t t c t g c t
t g a t t g t c t t g c t a g t a t t t c c a a t a c t a g t t g a c a g a a a t g a t g a a g t g g g a a t t
c t t g t t a t t c c a a t t c a a g t g g g g a a t g c t t c a c c t t t c c a a t t c a a t t c a a g t a g
a t g t g g a t g g g g t t g t t g t a t a t g g c t t t a c t a t t t g a a g t a a g t c c t c t a t g
c c t a g t t g t g g g g t t t c c a c a t g a a g a a t g g g a t t t a t a c a a a t g c t t t t t c t
c a t c a t t g a a t g a c a t a g g t t t g g t t t g g t t t t t t t a a t t c a t a t g a t g a t a t c
a t a t t a t t g a c t a a g t a t g t t a a a a c t c t t g c a c c t g g g a t g a a c c c a c t g a
t c a t g g t g a t a t a c t t t t a t g t g c t a t t g g a t t g g t t a g t a t t t g t t g a g g a t t t
t g c a t c a c g t t a t t a g g a a t a t t g c t a g t t t c t t t t t t t t t t t t g t a t g t a c t t t
c c t t g t t t t g g c a t t a g g g t g a t a c t g g c t c a t a g a a t g g t t a g a g a t g a t t c a t t c
t t t c a a t t t t t g g a a t a g t t c a g t a g g a t c a t a c c a a t t c t t c t c t g g a t g t c a g
g a g a a t t a a g t t g t a a t c c a a t t t g t c c t g g g c t t t t g t t g t t g t t g t t g t t g t t
g t t g t g c t g c t g c t g c t g c t g c t g t t g t t g g c a a t t t t c t t t a t t a c t a g t
t c a a t c t a c t g c t t g t a t t g g t g t t c a t g c t t c t a t t t c t c c a a t t a a g t a
                
```

Lander, E.S. et al. (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921.

## 約30億文字

300個の新しい遺伝子をスパコンで読み出すことに成功した (Siepel, A., et al., (2007) *Genome Res.*)

- ・さまざまな遺伝子予測アルゴリズムを適用 (文字列解析)
- ・ヒト、ネズミ、ラット、ニワトリのゲノム塩基配列を大規模に比較(30億文字×30億文字の類似部分検索)

Cornell Univ. Center for Advanced Computing  
(850 nodes: Dual Processor 2.4GHz P4 Xeon)

<http://www.news.cornell.edu/stories/Nov07/Siepel.newgenes.ws.html>

宝の持ち腐れ状態

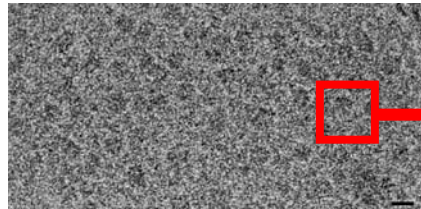
由良敬(原研)作成

# 単粒子観測2次元像からの3次元像再構成

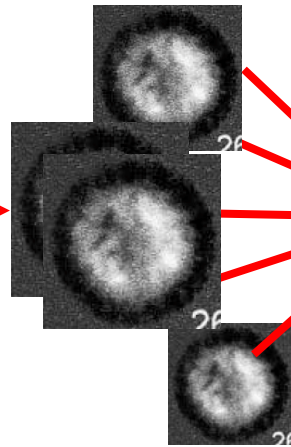
細胞内の分子は相互作用して巨大分子を形成している

巨大分子の立体構造は電子顕微鏡により測定する

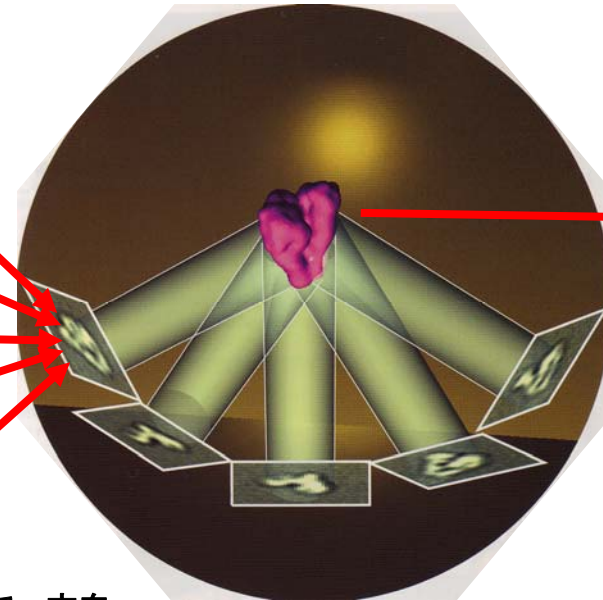
電子顕微鏡による氷埋  
生体分子構造の測定データ



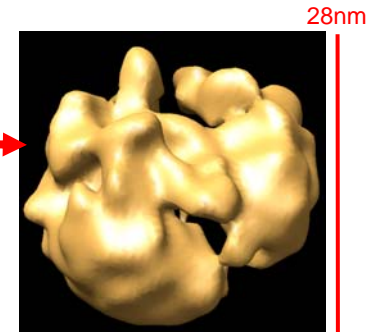
Azubel, M. et al. (2004) *Molecular Cell*, 15, 833-839.



たくさん集めることで一方向  
からの像ができる



岩崎憲治 (2005) 2, *BIONICS*.



スプライセオソーム  
(タンパク質約60個と  
RNA5個の超分子複合体)

画像の切り出し  
(画像認識)

2次元画像の分類  
(画像の比較分類と  
S/N比の向上)

トモグラフィー  
(再構成)

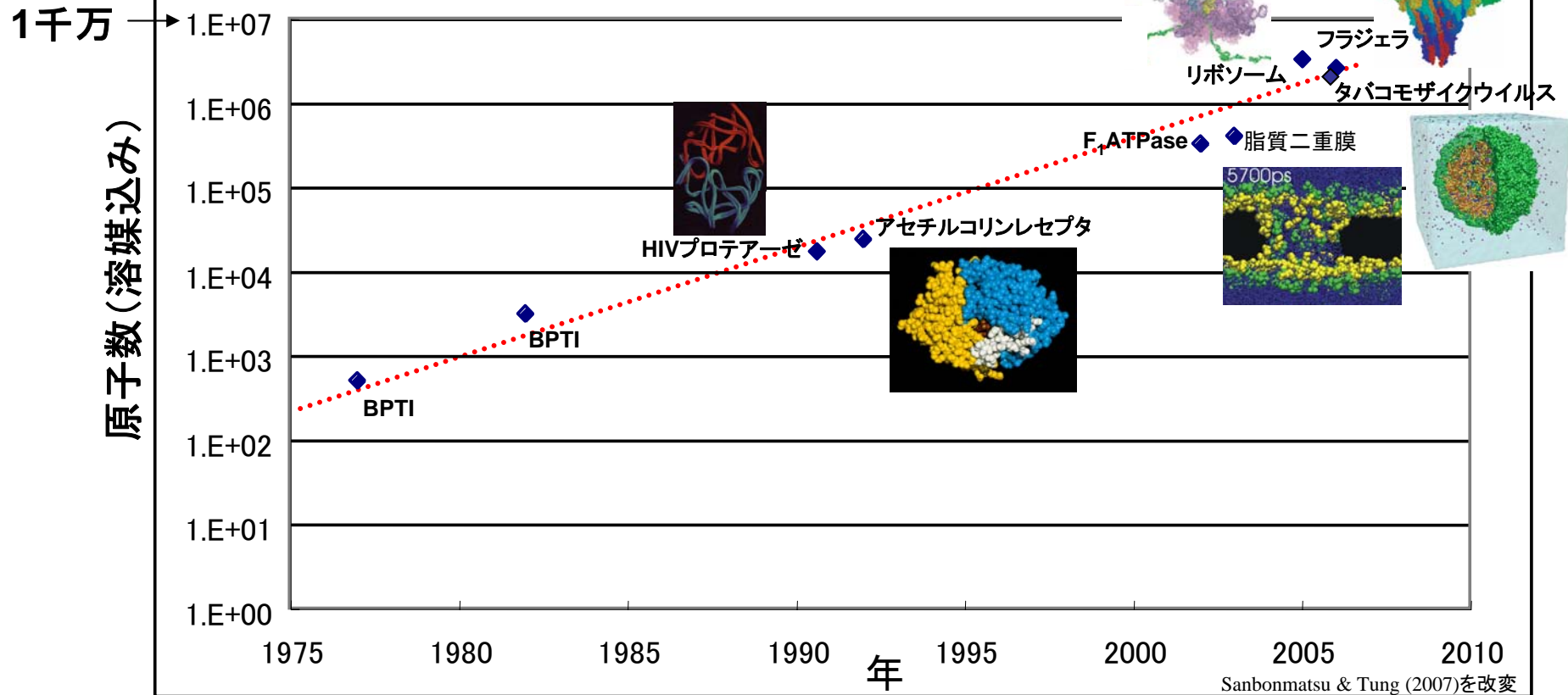
可視化

記憶容量と計算パワーが要求される

由良敬(原研)作成

# 分子動力学シミュレーションの規模の発展

生物学にインパクトを与えてきた分子動力学シミュレーションの例



- 2万原子 (HIVプロテアーゼ) Harte, W.E., *et al. Proteins*, 13:175 (1992).
- 2万原子 (アセチルコリンレセプタ) Axelsen, P.H., *et al. Protein Sci.*, 3:188 (1994).
- 33万原子 (F<sub>1</sub>ATPase) Phillips, J. *et al.*, SC2002 (2002).
- 42万原子 (細胞二重膜) Tieleman, D.P. *BMC Biochem.*, 5:10 (2004).
- 107万原子 (タバコモザイクウイルス) Freddolino, P., *et al. Structure*, 14:437 (2006).
- 238万原子 (べん毛蛋白質フラジェリン) Kitao, A., *et al. PNAS*, 103:4894 (2006).
- 264万原子 (リボソームとtRNA) Sanbonmatsu, K.Y., *et al. PNAS*, 102:15854 (2005).

由良敬(原研)作成

# 原子数が1千万個を越える分子動力学シミュレーション セントラルドグマの分子機構を「スパコン顕微鏡」でみる

**複製装置: DNAポリメラーゼ**

3' OH  
5'  
RNA primer  
DNA primase  
RNA primer is synthesized on the lagging strand  
lagging strand Pol completing previous Okazaki fragment

**転写装置: RNAポリメラーゼ**

**真核生物の転写開始準備  
(クロマチン構造の開閉)**

U5  
U6  
U4  
U2  
5'  
3'  
A

**mRNAの成熟過程  
スプライセオソーム**

**翻訳サイクル: リボソーム**

50S  
CP  
Sr  
L1  
pt  
h  
sp  
a  
30S  
aa-tRNA · EF-Tu · GTP  
b  
EF-Tu · GDP  
c  
deacylated tRNA  
EF-Tu · GDP  
d  
e  
aa-tRNA · EF-Tu · GTP  
f  
g  
EF-G · GTP  
EF-G · GDP

Molecular Biology of the Gene

Agrawal, R.K. (2000) JCB, 150: 447-459.

**正確な大規模長時間シミュレーションの実現が必須** 由良敬(原研)作成



立体構造モデリングから機能シミュレーションへ

# スーパーコンピュータによる シミュレーション・ワールド

- ・ 立体構造モデリングから機能シミュレーションまで  
(北尾彰朗)

- ・ シミュレーション

見えない生命分子活動を見せる**顕微鏡**である。

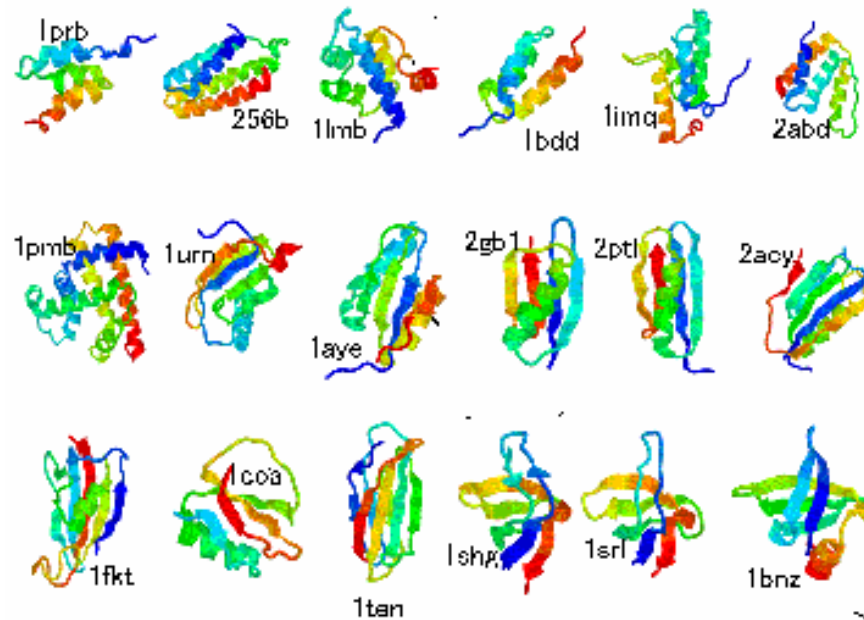
- ・ スーパーコンピュータ

生物機能を**高分解能で解明**するための**最高の手段**

**機能 = 分子 + 時間 + 空間**

function = molecule + time + space (MTS)

# 高田彰二氏(京大)の挑戦

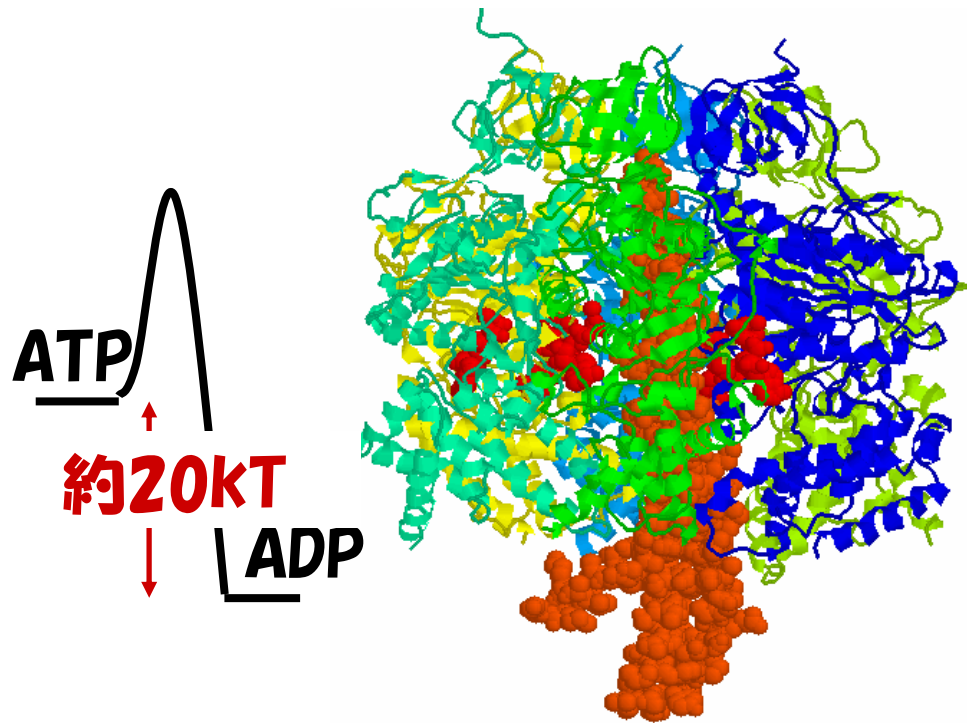


タンパク質分子がいかにして細胞内で生体分子機械として働くことができるのか、その巧妙なしくみを理論的にコンピュータを駆使して理解することを目指している。

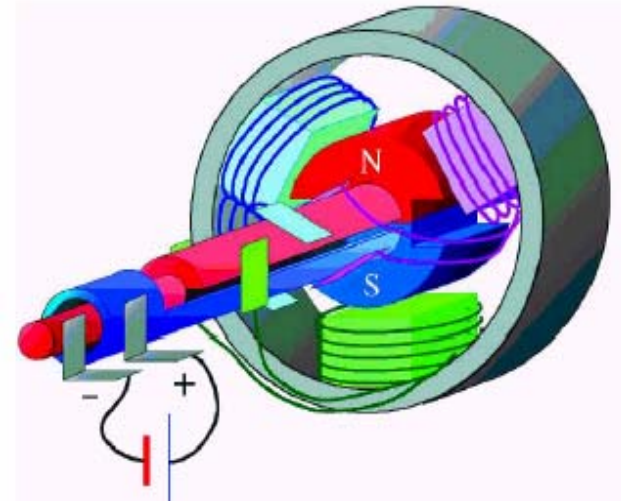
<http://theory.biophys.kyoto-u.ac.jp/ja/>より

# 生体分子機械(分子モーター)は 熱ゆらぎとそれほど変わらない駆動力で高効率に動く

化学エネルギー⇒力学的エネルギー

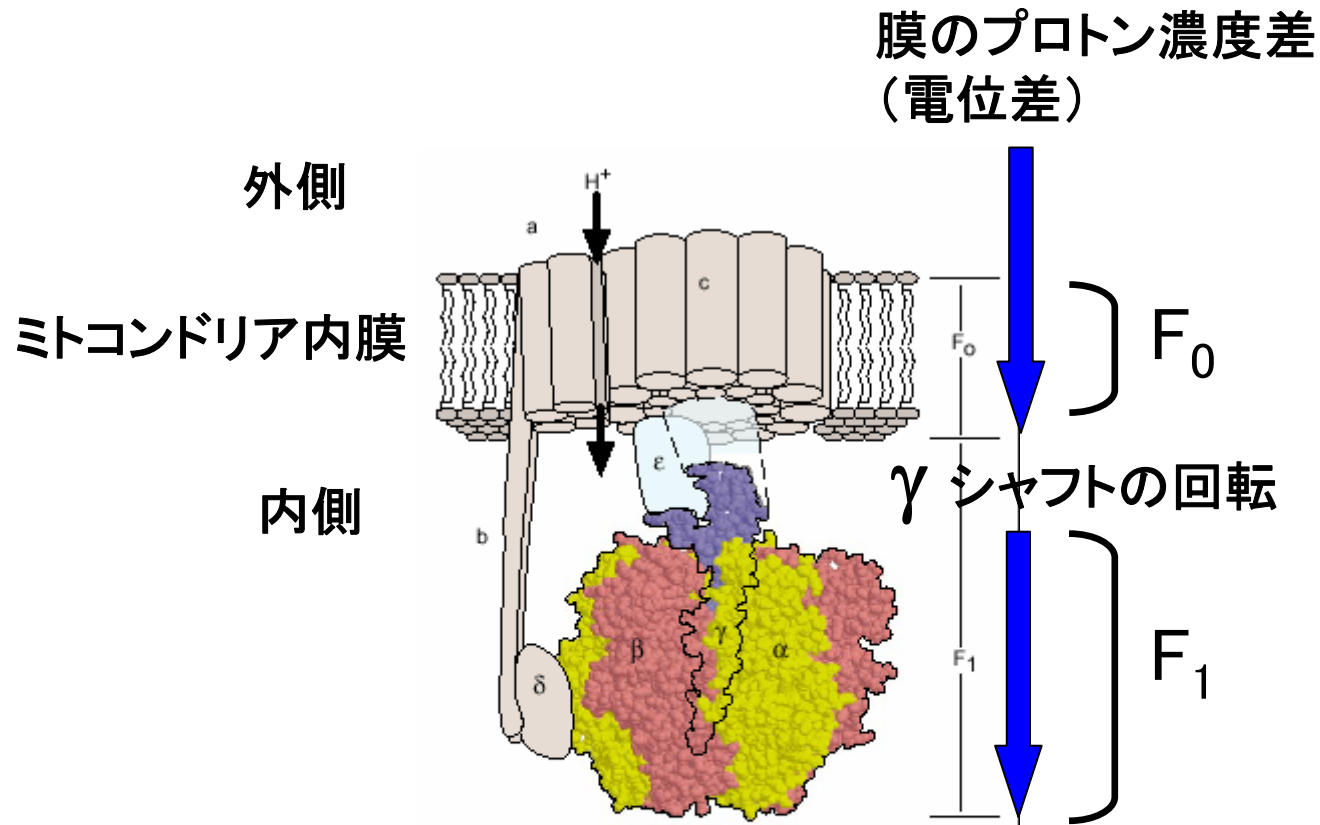


生体分子機械 F<sub>1</sub>-ATPase  
エネルギー効率は、ほぼ100%??



化学エネルギーモーター  
プリウス 33%  
(電気)モーター 90%程度

# ATP合成酵素

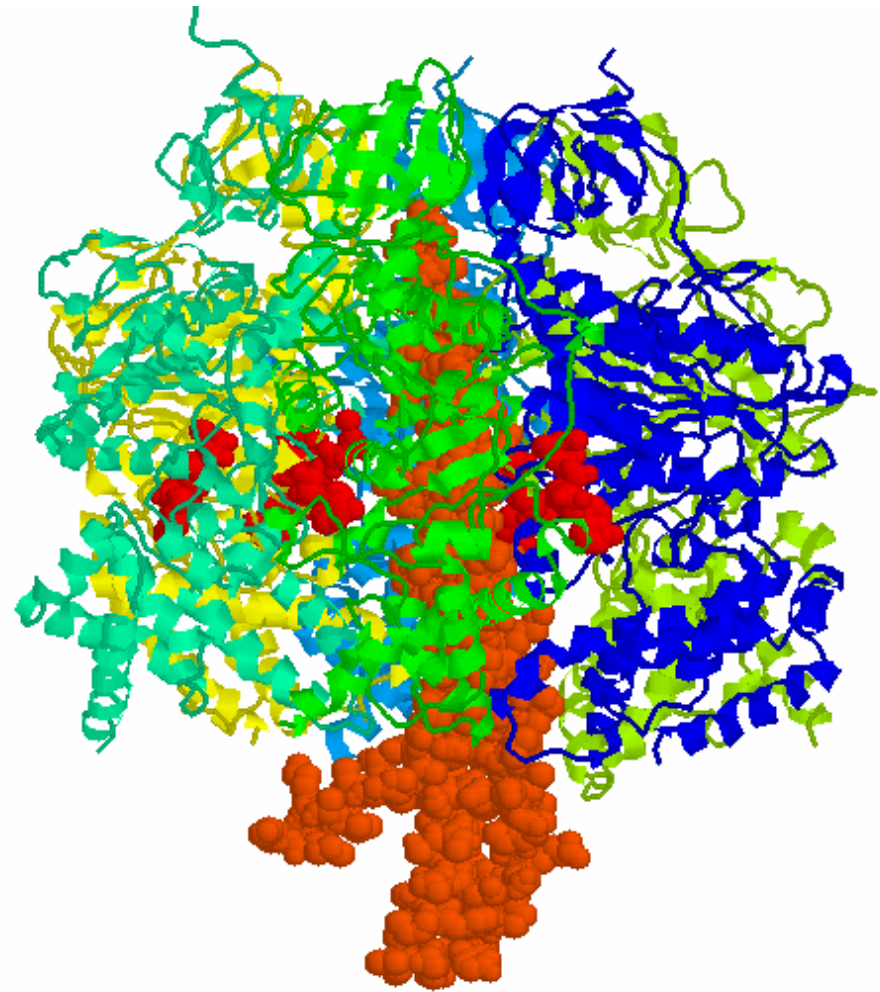
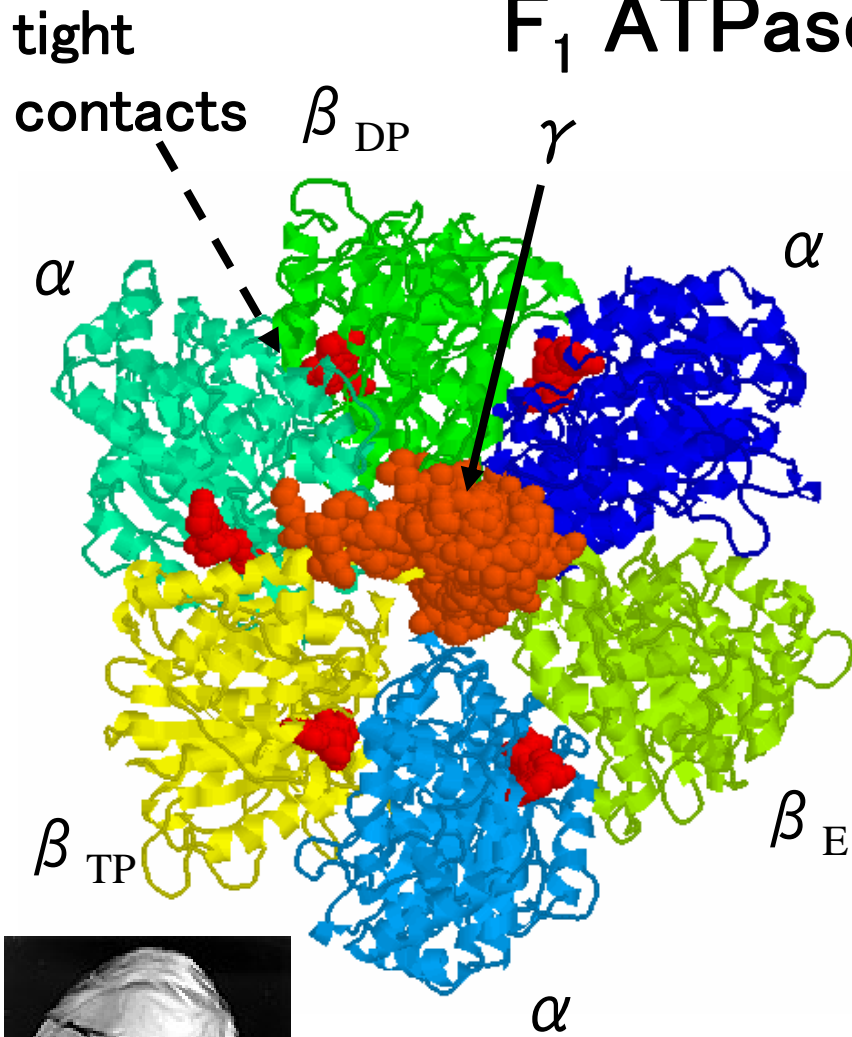


**Figure 1** Structure of ATP synthase. It has a transmembrane portion,  $F_0$ , consisting of the stoichiometric subunits  $c_n a b_2$ , and a soluble portion,  $F_1$ , consisting of subunits  $\alpha_3 \beta_3 \gamma \epsilon$ . Functionally, the protein behaves as a 'rotor' ( $\alpha_3 \beta_3 \gamma \epsilon$ ), which is thought to counter-rotate and synthesis. The three catalytic sites are located at the  $a$ - $c$  interface. The dashed outline shows a fragment of  $\gamma$  that has not been resolved. In recent hydrolysis experiments, the  $\alpha_3 \beta_3$  subunit was attached to a coverslip and a fluorescently tagged actin filament was attached to the  $\gamma$ -subunit so that rotation of  $\gamma$  could be observed; here, only subunits  $\alpha_3 \beta_3 \gamma$  were present.



ポール ボイヤー  
 “回転説”により  
 ノーベル化学賞  
 受賞

# F<sub>1</sub> ATPase の3次元構造



ジョンウォーカー  
F<sub>1</sub> ATPaseの構造機能解明  
ノーベル化学賞受賞

# 一分子で働く回転分子モーター F<sub>1</sub> ATPase

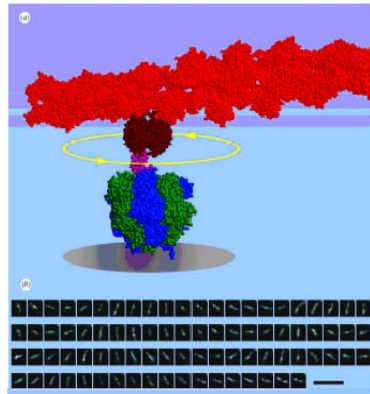
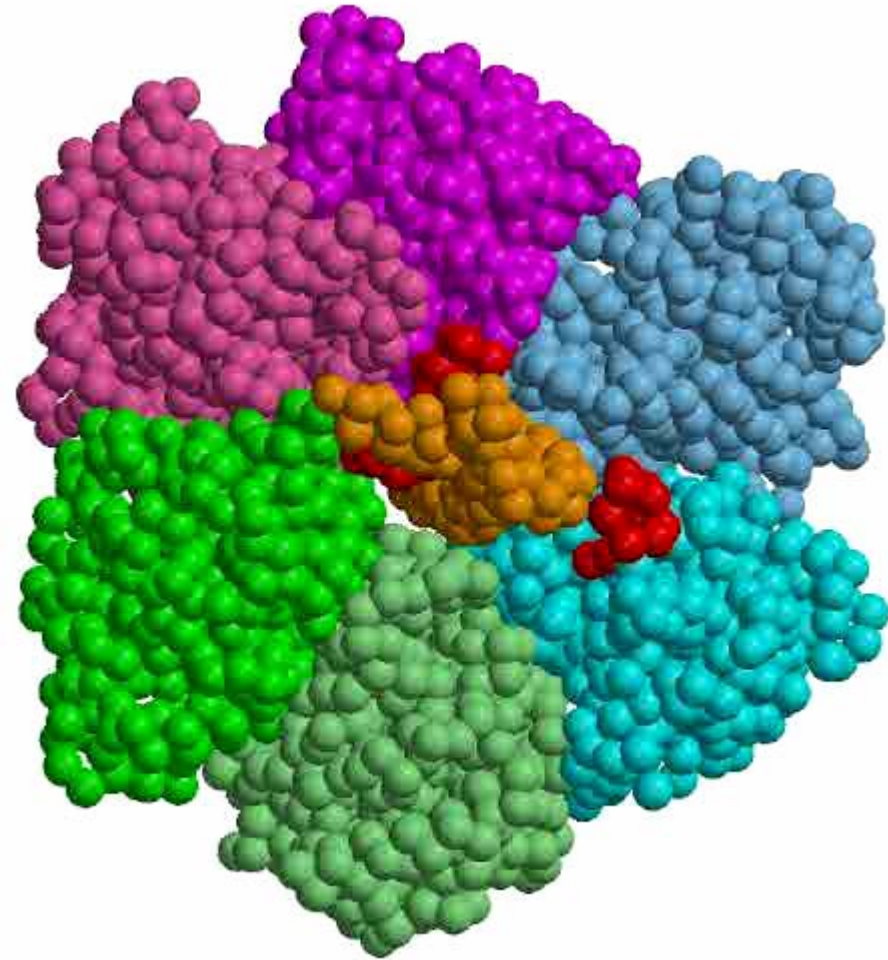


Figure 2. (a) The experimental system for the observation of the rotation of F<sub>1</sub>-ATPase. The space-filling model of F<sub>1</sub> (blue,  $\alpha$ ; green,  $\beta$ ; magenta,  $\gamma$ ) is from Abraham et al. (2004), actin filament (orange) from Hefrome et al. (1999), and streptavidin (brown) from Livshits et al. (1993). Streptavidin has four strong binding sites for biotin, and the actin filament is heavily decorated with biotin. There is, however, only one biotin on  $\gamma$ . Presumably, free rotation between streptavidin and  $\gamma$  is prevented by steric hindrance. The diameter of the grey disk representing the surface to which the three  $\beta$ -subunits are bound through biotin tags, is ca. 22 nm. (b) Sequential images, at 31 ms intervals, of a rotating actin filament (Noji et al. 1997). The average rate of rotation was 1.3 rev<sup>-1</sup> s. Bar, 5  $\mu$ m.



野地ら  
一分子実験



古賀、高田PNAS06  
シミュレーション

F<sub>1</sub> ATPaseのムービー



# シミュレーションの予測を 実験によって実証

シミュレーション

PNAS (2006 ) Koga & Takada

化学-力学共役の仕組みを予測

実験

Cell (2007) Adachi, Oiwa, Nishizaka,  
Furuike, Noji, Itoh, Yoshida, Kinoshita Jr.,  
シミュレーション予測を実証

# 生物時計

## コンフォメーション変化が時計機能を刻む

- 時計分子が存在する
- らん藻の24時間周期はKaiCのリン酸化に  
(よるコンフォメーション変化に)由来
- 近藤孝男教授グループ(名大)の画期的な研究成果

Nature St. Mol. Biol. 2007,

EMBO J. 2007,

PNAS 2007

# スーパーコンピュータによる シミュレーション・ワールド

- ・ 立体構造モデリングから機能シミュレーションまで  
(北尾彰朗)

- ・ シミュレーション

見えない生命分子活動を見せる**顕微鏡**である。

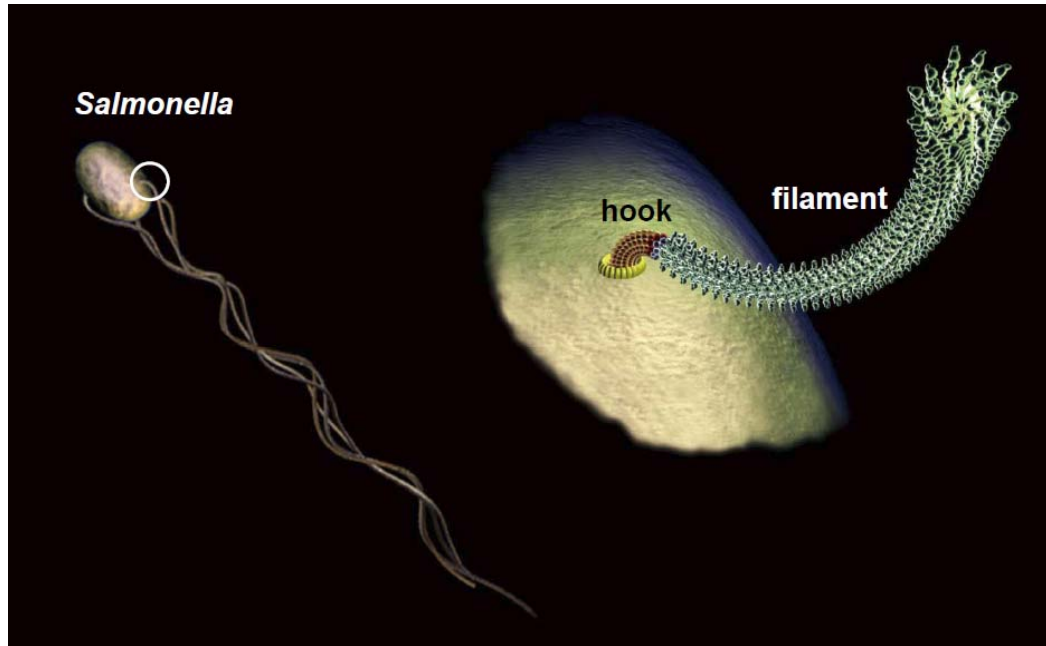
- ・ スーパーコンピュータ

生物機能を**高分解能で解明**するための**最高の手段**

**機能 = 分子 + 時間 + 空間**

function = molecule + time + space (MTS)

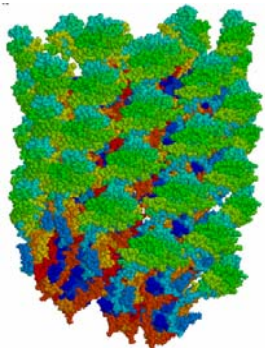
# 細菌べん毛繊維・フックの構造多型原理解明



## •細菌べん毛フック

~ $2.0 \times 10^6$  atom, 3-ns MD

(Furuta et al, J Struct Biol 2007)

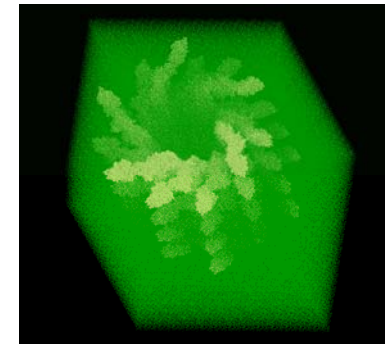


サブユニット間のギャップを伸縮することで大きな構造変化を許容する

- スライディング相互作用
- ドメイン間のヒンジベンディング

## •細菌べん毛繊維

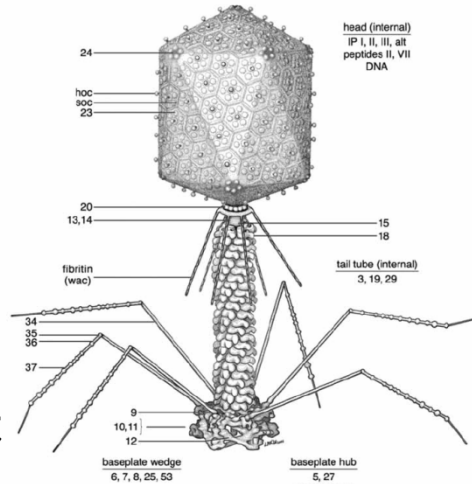
$2.38 \times 10^6$  atom, 20-ns MD  
(Kitao et al, PNAS 2006)



- パーマメント相互作用  
サブユニット間を固定
- スライディング相互作用  
サブユニット間のずれを低エネルギーで可能にする
- スイッチ相互作用  
2状態のスイッチ(塩橋)

北尾彰朗氏(東大分生研)提供

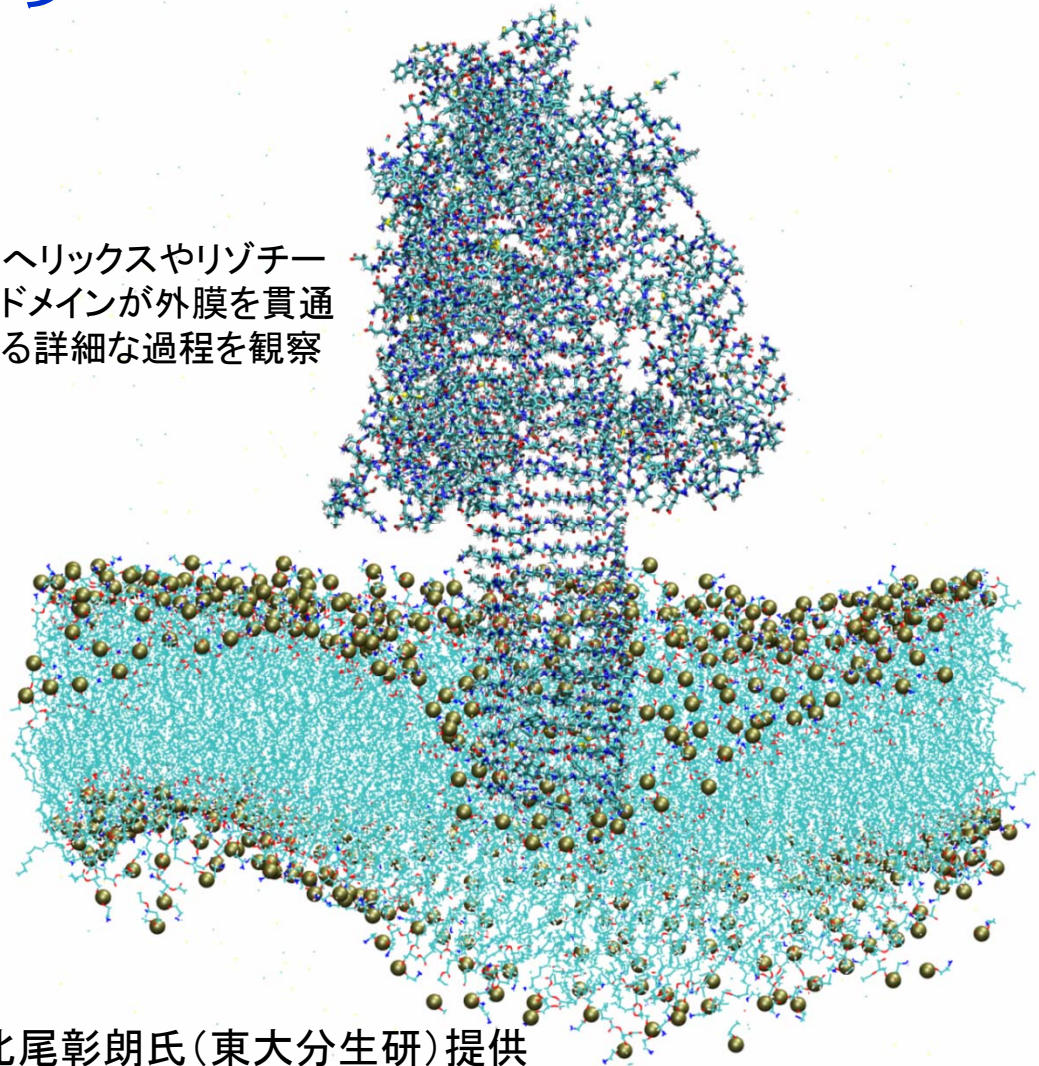
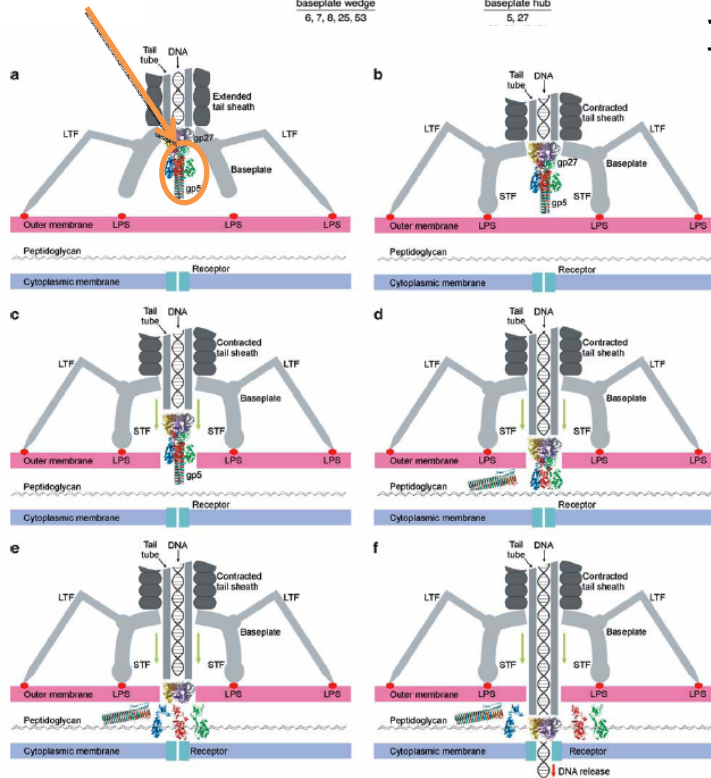
# T4ファージ感染の最初期過程の観察



先端部位  
gp5の3量体

•gp5 の脂質2重膜貫通MDシミュレーション

$\beta$ ヘリックスやリゾチームドメインが外膜を貫通する詳細な過程を観察

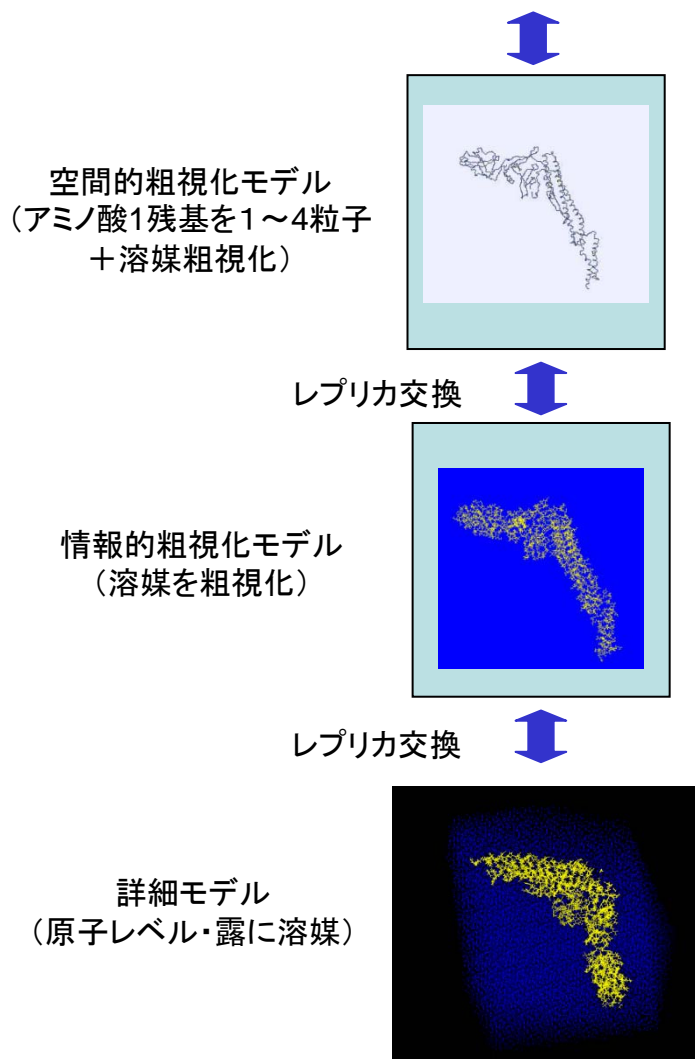


北尾彰朗氏(東大分生研)提供

# 超並列計算に適したシミュレーション法開発

通信量を減らし高効率化する高度なシミュレーション

- 多分解能レプリカ交換法



- 分散サンプリング法

粗視化モデルで多数の初期条件  
詳細モデルで完全に独立な大量のシミュレーション  
計算結果の接続

例: 分散JAMサンプリング法

粗視化モデルでエネルギー面の概形を予測



原子モデルでアンブレラサンプリング



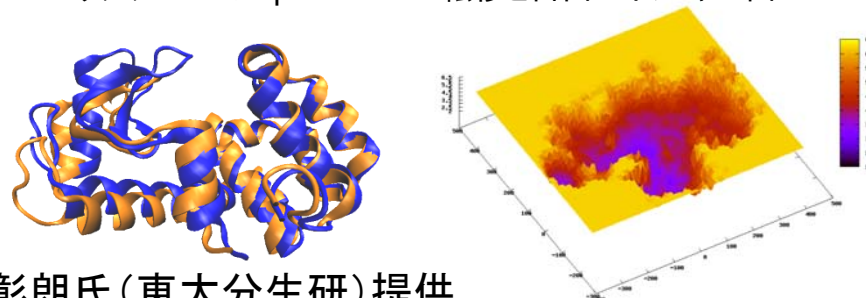
WHAM



自由エネルギー地形の決定



T4リゾチームのOpen-Close転移と自由エネルギー面



北尾彰朗氏(東大分生研)提供

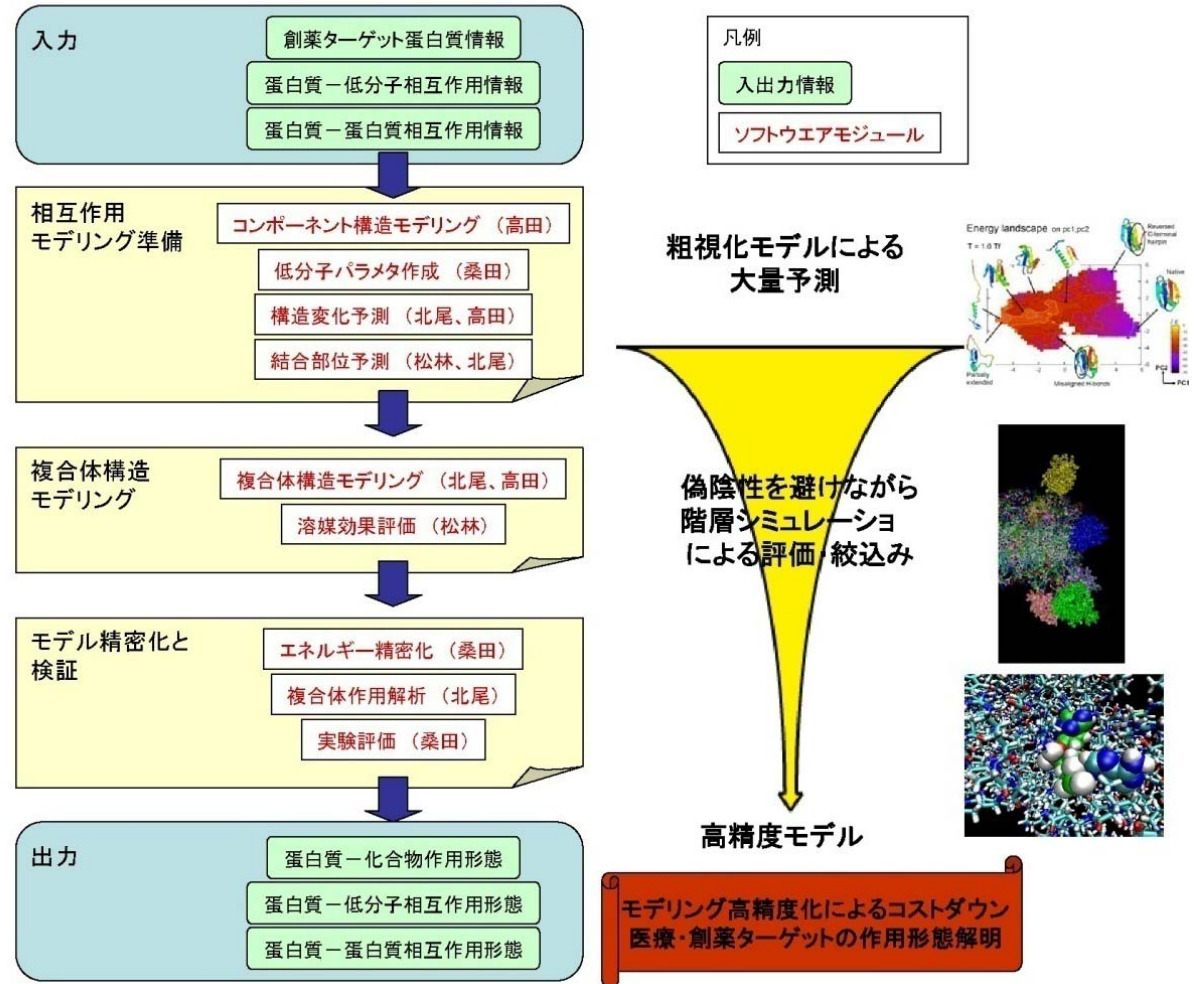
# 蛋白質複合体の構造予測

- 蛋白質—蛋白質・蛋白質—  
低分子化合物のドッキング

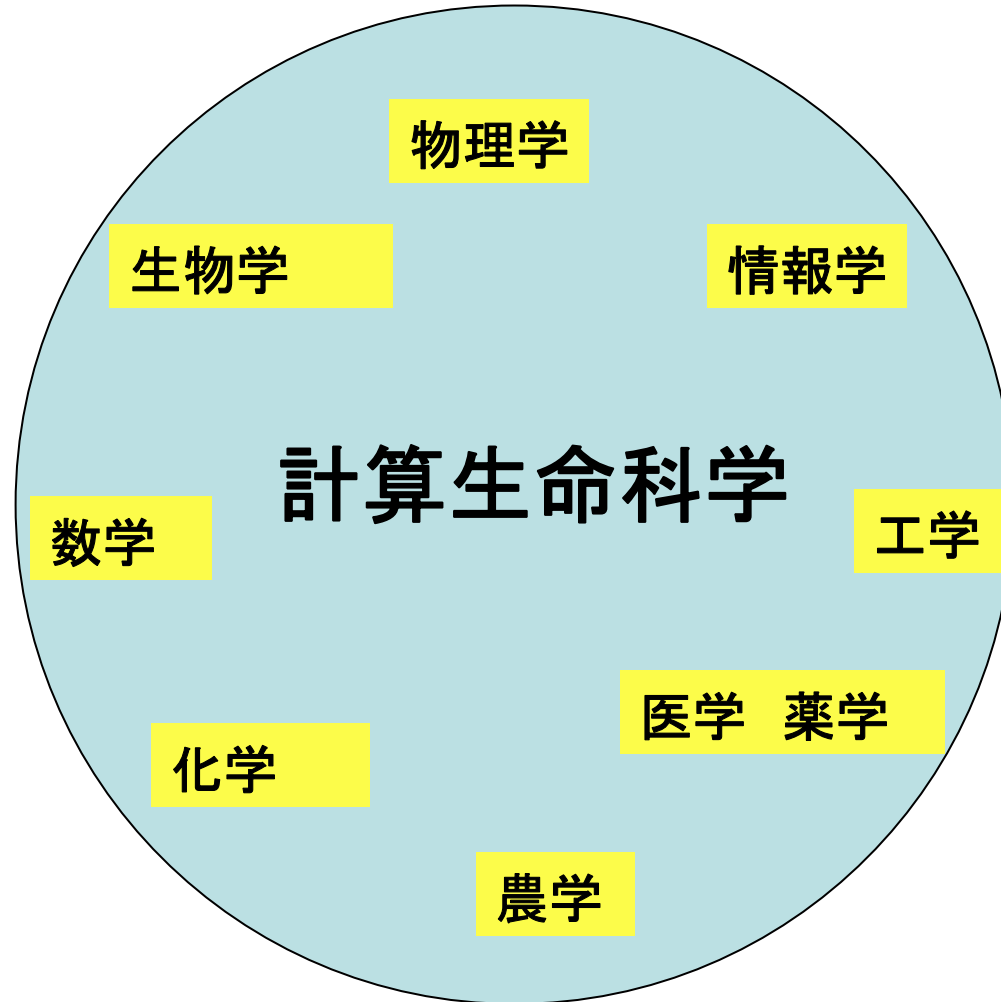
実験的に構造決定が難しい  
「弱い」相互作用の複合体  
構造も予測したい  
結合時の構造変化・構造化も  
考慮する

- 多数の蛋白質に関して立体  
構造モデリングから機能シ  
ミュレーションまでを行う  
ある相互作用ネットワークに  
関わる全複合体群を予測

相互作用形態モデリングフローとソフトウェアモジュール



# 計算生命科学は総合生命科学 若手の活躍が必須





# 謝辞

由良 敬 (原子力研究所)

高田彰二 (京大理学研究科)

北尾彰朗 (東大分生研)