1C1045

タンパク質の折り畳みにおけるノンネイティブ相互作用の役割

○千見寺 浄慈、菊池 誠（阪大・理・物理）

近年のフォールディングの理論的、実験的研究により、小さいタンパク質のフォールディングのメカニズムは（ノンネイティブ相互作用を考慮しない）ファネルモデルで（アミノ酸分解能レベルで）良く記述できるということがわかってきた。しかし、いくつかのタンパク質では、明らかにネイティブとは異なる構造を折り畳み中間状態としてもつものがあり、そのようなメカニズムはファネルモデルでは説明がつかない。より一般的なフォールディングメカニズムを理解する為にはそのようなフォールディング機構を解明することが重要である。また、ノンネイティブな中間体はフォールディングにおいて、単なる無駄な落とし穴にはまっているだけなのか？もしくは、なんらかの積極的意味をもっているのか？という問題も興味深い。我々はこれらの疑問に答えるために、格子模型を用いて、ファネルモデルと非天然な相互作用が有意に働くモデルの折り畳みを比較し、非天然相互作用の果たす役割を考察した。

G.Chikenji and M.Kikuchi : The role of non-native interaction in protein folding

1C1115

新拡張アンサンブル法による効率的な水中のペプチド構造探索法の開発

○杉田 有治^{1,2}、岡本 祐幸^{1,2}（¹分子研、²総研大）

蛋白質の構造空間を効率的にサンプリングする手法として、近年マルチカノニカル法を代表とする拡張アンサンブル法が注目されている。この手法では、1) エネルギー空間をランダムウォークすることにより広い構造空間の探索を可能とし、2) 再重法と呼ばれる手法を組み合わせることにより任意の温度のカノニカル分布を再現できる。しかし、その一方で、エネルギー空間のランダムウォークを可能とするための（非ボルツマン型の）重み因子を求める必要があり、水中の蛋白質への応用を困難にしていた。これに対して、福島らにより開発された拡張アンサンブル法の一つであるレプリカ交換法は、重み因子を事前に求める必要がなく実行が容易であるため、より複雑な系への応用が期待されている。昨年の年会で、我々はこれまで Monte Carlo (MC) 法で実現されていたレプリカ交換法が分子動力学法 (MD) でも実現可能であり、水中のペプチドの構造サンプリングに応用可能であることを示した。今回、我々はレプリカ交換法とマルチカノニカル法の利点を組み合わせた新拡張アンサンブル法を開発した。従来のレプリカ交換法では、複数のレプリカにおいて温度一定の MC あるいは MD を行い、ある頻度でレプリカ対を交換することによりエネルギー空間でのランダムウォークを実現していた。新手法では、複数のレプリカにおいて異なる重み因子を持つマルチカノニカル MC あるいは MD を行い、レプリカ対を交換することによりエネルギー空間でのランダムウォークを実現する。この手法では、ランダムウォークを実現するためのレプリカ数が、従来の手法と比較して激減するため、より少ない計算資源でも有効な拡張アンサンブルシミュレーションが実現可能である。本年会では、この手法の詳細と水中のペプチドの構造探索への応用例に関して報告する。

Y. Sugita and Y. Okamoto : Development of an effective conformational-sampling method for a peptide in water by a new generalized-ensemble algorithm

1C1100

RISM 理論を用いた Met-enkephalin のマルチカノニカルシミュレーション

○光武 並代理^{1,2}、木下 正弘³、岡本 祐幸^{1,2}、平田 文男^{1,2}（¹分子研、²総研大、³京大・エネルギー理工研）

我々は、アミノ酸配列の情報のみから計算機シミュレーションによりタンパク質の立体構造予測を行なうことを目的としている。これを行なう際、効率良く状態をサンプリングする必要がある、マルチカノニカル法やレプリカ交換法などの拡張アンサンブル法を用いている。これらの方法は、全エネルギー空間上の状態をサンプリングするため、任意の温度の系の熱力学量を正確に求めることができる。そして、得られた熱力学量を解析することにより系の状態を詳細に調べることができる。一方、エネルギー関数を正確に見積もる必要があり、特に、溶媒の効果をいかに取り入れるかは重要である。RISM 理論は統計力学に基づき、溶媒和自由エネルギーを厳密に求めることができる。本研究では、RISM 理論を用いて溶媒の効果をとり入れた5残基からなる小ペプチドである Met-enkephalin のマルチカノニカルシミュレーションを行ない、結果の解析を行なった。以前に、RISM 理論を用いて溶媒の効果をとり入れた徐冷モンテカルロシミュレーションが行なわれた。[1] この研究では、短いシミュレーションを数回行ない、シミュレーションで得られた最低エネルギー構造について解析を行なった。この研究で得られた最小エネルギー構造はどれも主鎖が伸びており、水中の NMR の実験と良い一致を示した。本研究でも、最小エネルギー構造は主鎖の伸びた構造が得られ、徐冷法で得られた結果と一致した。また、温度の関数として末端残基間の距離を計算したところ、全温度幅で伸びており、このシミュレーションでは幅広い温度領域において主に主鎖の伸びた構造がサンプルされることがわかった。ここでは、これらの結果も含めて、得られた結果について詳しく報告する。

[1] M. Kinoshita, Y. Okamoto, and F. Hirata, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998)1855.

A. Mitsutake, M. Kinoshita, Y. Okamoto, and F. Hirata : A multi-canonical simulation of Met-enkephalin with solvation effects based on RISM theory

1C1130

タンパク質の立体構造予測：進化論的情報と物理化学的モデル

○藤埴 佳見¹、高田 彰二²（¹神戸大・院自・化学、²神戸大・理・化学）

タンパク質立体構造の予測には、構造空間の十分なサンプリングと天然の構造がエネルギー的に最も低いと認識できるエネルギー関数が必要とされる。我々は、アミノ酸を主鎖を三原子、側鎖を一つの球で近似した粗視化モデルを用いて、小さなタンパク質に対し折り畳みシミュレーションを行ってきた。しかしながら、現在の計算機で多くのタンパク質が折り畳みに要する時間のシミュレーションを行うことは未だ困難である。一方、進化的情報とニューラルネットワークを組み合わせた PHD などの2次構造予測は70%以上の正確さで行われている。これらの2次構造予測では、あるアミノ酸残基の2次構造はその周りの約10残基のアミノ酸配列によって決められている。

そこで、本研究では構造データベースの局所的フラグメント情報に基づいて目的タンパクの構造にバイアスをかけ、これにより、天然構造付近のサンプリング効率を高めることを目的とする。具体的には、PDB 全エントリーの中から、互いに25%以上相同性のないタンパク質の非冗長セットに対して、目的のタンパク質中に含まれる数残基からなるフラグメントのホモロジー検索を行う。データベース中にみつかった配列相同性の高いフラグメント構造の (ϕ , ψ) 値にバイアスを導入したエネルギー関数で、分子動力学シミュレーションを行った。相同なフラグメント構造が複数ある場合には、どの構造情報をとるかはモンテカルロ法を用いることで、フラグメントの周囲の環境に依存させる。また、この方法を用いることで1残基ごとの (ϕ , ψ) をポテンシャルパラメーターに用いるよりも、数残基の局所的なバックキングが、実際のタンパク質に近くなることを検討する。発表では、幾つかのタンパク質にこの方法を適用した結果を報告する。

Y.Fujitsuka,S.Takada : Prediction of protein 3D structures : Evolutionary information and physicochemical model