3C1100

モンテカルロシミュレーションによるペプチド鎖折り畳み構造予測のための力場の検討
○目黒 俊幸、安藤 格士、山登 一郎（東京理科大・基礎工・生物工）

人ゲノムをはじめ各種生物のゲノムが解明されつつある。次の段階として各遺伝子産物の構造と機能予測が焦眉の的となっている。立体構造予測として配列および立体構造データベースを用いる情報学・統計学的方法と計算機シミュレーションによる方法が模索されている。シミュレーション手法のうち分子動力学シミュレーション（MD）では小ペプチドの折り畳み構造予測が可能になりつつあるが未だ限定的である。またモンテカルロ（MC）シミュレーションでは、格子モデルを用いてベータシート構造をもつタンパク質の折り畳み構造を予測したり一本鎖のアルファヘリックスをもつペプチドの折り畳み構造の予測には成功しているが、いろいろな2次構造をもつタンパク質の折り畳み構造予測は未だ困難な状況である。それは疎水性残基による疎水結合エネルギーや親水性残基による静電相互作用エネルギーを正確に見積ることや水素結合エネルギーとのバランスを調整することが困難なためである。我々は33merポリペプチド（ヘリックス・ターン・ヘリックス構造をもつ）と28merポリペプチド（ヘリックス・シート構造をもつ）に対して、直鎖構造を初期構造としてMCシミュレーションを行い、両者の構造上の違いを計算によって再現することを試みた。疎水性残基の側鎖を一点で表し、疎水性相互作用エネルギーをそれらの点の間に働く引力としてエネルギー計算に取り込んだところ、それぞれのMCシミュレーションにおいて結晶やNMRから実験により得られた構造と似た構造が現れた。より現実的なシミュレーションを行うため、疎水性相互作用エネルギー算出のためのパラメーターの精密化や、ペプチド鎖の露出表面積の利用について現在検討を続けている。

T.Meguro, T.Andou, I.Yamato : Prediction of peptide structure by Monte Carlo simulation

3C1130

タンパク質の基準振動で方向づけられた分子動力学

○猿渡 茂¹、輪湖 博²（¹北里大・理・物理、²早大・社会科学）

多くの酵素で活性部位と補酵素の結合部位が遠く離れているといった事実が示すように、タンパク質の静的な構造からではその機能を理解できないことが多い。本研究では静的構造の揺らぎを線形の範囲で解析する手法である基準振動解析の個々の振動モードの方向に初速度を与えて分子動力学を行うことにより、基準振動間のカップリングによってモード間のエネルギー移動が生じる様子や他のエネルギー極小構造に遷移していく様を系統的に調べることを目的とする。

基準振動解析には、変数の数が少なくなることから分子の立体構造を記述する変数として2面角のような内部座標がよく用いられており、動力学もわれわれが開発してきたプログラム(FEDER/3)を用いて2面角座標系で行った。相同タンパク質である434Cro及び434リプレッサー、P22c2リプレッサーを対象としてそれぞれ約400個の基準振動のうちで振動数が200 cm⁻¹より低いもの約300個すべての方向へ動力学を行った。温度が各モードあたり300 Kでは40 cm⁻¹より速い運動は基準振動から予想される振動数の調和振動となり、温度が高くなると他のモードへエネルギーが散逸していく様が観察された。その際振動数が大体2倍の基準振動にエネルギーが移りやすい傾向が見られた。40 cm⁻¹より遅いモードを初期値とした動力学では300 Kにおいても基準振動解析を行ったエネルギー極小構造とは別のエネルギー極小構造に移っていく様子が観測された。特に10 cm⁻¹程度の遅いモードに対しては効率よくこの遷移が起こる様が観測された。このプロトコルによりタンパク質の多次元で複雑な構造空間の中で天然構造近傍のエネルギー極小構造を組織的に探索できることが期待される。

S. Endo and H. Wako : Molecular dynamics simulations directed initially to normal modes in proteins.

3C1115

3次元格子タンパク質の再生・変性転移のモンテカルロ・シミュレーションと自由な局所構造模型
○安部 晴男¹、小副川 博也¹、加納 文晶²、輪湖 博³（¹西日本工大・電気、²昭和大・教養、³早大・社会科学）

我々は、タンパク質のフォールディング問題を統計物理学の観点から解明することを目的に、Abkevichらによる、フォールド可能な3次元格子タンパク質に対応してデザインされたアミノ酸配列と、宮沢・Jerniganのアミノ酸残基間の接触エネルギーとを用いて、再生・変性転移のモンテカルロ・シミュレーションを行っている。このモンテカルロ・シミュレーションの方法の特徴の1つは、遷移確率を適当にとることにより、試行回数を物理的な時間に比例するものとみなせる点にある。そのため、系が熱力学的定常状態としての平衡状態に達するまでの様子を統計的に観測し、再生・変性転移に関する、いろいろな熱力学量を求めることができる。

一方、我々は、タンパク質の立体構造転移に関する統計力学的モデルである「自由な局所構造模型」(NILSモデルと呼ぶ)を提出している。このNILSモデルは、次のようなタンパク質の折れたたみの描像を自然な形で表現したものである:「タンパク質は、折れたたみの初期の段階で、小さな局所構造が短距離相互作用で形成され、それが統計的揺らぎによって核に成長し、最終的に長距離相互作用によって、安定な特異的立体構造へ折れたたまれる」。NILSモデルは折れたたみの途中の段階で、生構造で最隣接格子点を占めるベアのみに相互作用が働く、つまり生構造に寄与しない相互作用は、これを無視し、更に局所構造間に働く相互作用も無視する立場をとる。このNILSモデルによる描像が、3次元格子タンパク質のモンテカルロ・シミュレーションの折れたたみ過程の第1近似としての描像とみなせるかどうか非常に興味がある。

今回は、3次元格子タンパク質のモンテカルロ・シミュレーションより求めた熱力学量と、NILSモデルを用いて求めた熱力学量とを比較・検討した結果を報告する。

H.Abe, H.Osoegawa, F.Kano and H.Wako : Monte Carlo simulation of folding and unfolding transition in three-dimensional lattice proteins and noninteracting local-structure model

3C1145

分子動力学法による絹繊維化過程のシミュレーション

山根 努^{1,2}、○大郷 耕介¹、鮫島 圭一郎³、朝倉 哲郎¹（¹東京農工大・工、²生研機構、³富士通）

【緒言】 絹繊維の主要なタンパク質である絹フィブロインは、その大部分が主に(Ala-Gly)_nの繰り返しからなる。絹繊維の構造(Silk II型)は従来逆平行βシートであると考えられてきたが、最近の我々の研究から、2種類のβシート(anti-polar, polar)及びランダムコイルの3種類の構造からなる不均一構造である事が示唆されている。我々は、この原因が、繊維化前の構造(Silk I型)からの繊維化過程にあると考え、分子動力学法による繊維化過程のシミュレーションを試みた。【方法】 計算はInsightII(ver. 4.0.0P+)(Molecular Simulation Inc.)を用いた。系はNPTアンサンブルとし、温度を1000Kとした。また、繊維化の際の延伸過程を想定して、分子軸方向に1Gpaの張力を加えて500psのシミュレーションを行った。【結果】 図に、系のポテンシャルエネルギーの経時変化を示す。図中80ps、350psに大きな変化が生じている。特に350psで、anti-polar βシートからpolar βシートへの転移が観測された。

T. Yamane, K. Oogo, K. Samajima, T. Asakura : Molecular dynamics simulation of the silk fiber formation process