3C1315

分子動力学による β ヘアピン形成

○肥後 順一¹、Galzitskaya Oxana¹、小野 聡¹、黒田 正孝²、中村 春木³ (¹生物分子工研、²田辺製薬、³阪大蛋白研)

計算機を用いて蛋白質の folding を理解する上で、ペプチドのその研究は重要である。特に、近似を取り入れず全原子計算で folding を研究する過程では、ペプチドなどの比較的短い鎖の研究は、不可欠である。ペプチドの folding の研究は、蛋白質中の 2 次構造形成に対して知見を与えると期待される。水中の α ヘリックス形成は、最近では現実を反映した計算手法により、ヘリックス-コイル転移が実現できるようになった [1]。またここ数年、短いペプチドの β ヘアピン形成の研究が、盛んに実験的に行われている。

β ヘアピン形成にかかる時間は α ヘリックスのそれに比較して桁違いに長いので、計算機実験によって知見を得るには時間がかかる。それゆえ、水分子を顕に取り扱わず近似してしまう方法でいくつか研究がなされてきた。その過程で、 β ターンの形成と疎水性コアの形成のどちらが先に起こるのかが問題になっている。やはり、水分子をきちんと取り扱い、かつ妥当な力場 [2] を用いて問題を考える必要がある。

我々は、16 残基からなるペプチドを、分子動力学法によって研究した。ペプチドは充分な量の水の中に置いた。ランダムな構造から出発して simulated annealing 法を用い温度を高温から室温へと徐々に下げた。この計算を 10 回の行った結果、安定な β ヘアピン構造が複数回得られた。fold する過程で、まず β ターンの形成が起こり、これによってターンの両端の鎖が近寄り strands となり疎水性コアが形成された [3]。現在マルチカノニカル法で、この系を研究中である。その結果も当日にあわせて発表する予定である。

[1] M. Takano, T. Yamato, J. Higo, A. Suyama, K. Nagayama, J.A.C.S., Vol. 121, 605 (1999).

[2] 小野、肥後、「生物物理」、in press.[3] O. V. Galzitskaya, J. Higo, M. Kurod, H. Nakamura, submitted.

J. Higo, O. V. Galzitskaya, S. Ono, M. Kuroda, and H. Nakamura : Formation of betha-hairpin by molecular dynamics simulations

3C1345

Gauss の最小束縛原理に基づいた定温分子動力学法への指数摂動展開法の適用

○寺田 透、木寺 詔紀 (京大・院理・化学)

座標や運動量などの位相空間上の点の時間発展は、Liouville 演算子を用いて形式的に表すことができる。一般に、この時間発展演算子を解析的に解くことはできないが、指数摂動展開を用いると、解析的に解くことのできる演算子のシリーズに、任意の精度で展開することができる。これは、運動方程式の数値的解法に応用でき、実際、2 次の指数摂動展開は velocity Verlet 法に対応している。N 次の指数摂動展開による演算子の誤差は、時間刻みの N 乗のオーダーであることが保証されている。このため、長時間にわたるシミュレーションにおいても数値的に安定であり、タンパク質の分子動力学計算を行う上で極めて有用である。この方法は従来、エネルギー一定の分子動力学で用いられてきたが、能勢-Hoover 法に基づく定温分子動力学においても、高次の指数摂動展開が高精度のシミュレーションを行う上で有効であることが、石田らによって示されている。本研究では、もう 1 つの定温分子動力学法である拘束法に指数摂動展開を適用した。拘束法は能勢-Hoover 法に比べて温度の揺動が小さく、パラメーターを必要としない点で優れている。ただし、拘束法の運動方程式はそのままの形では解析的に解くことができる演算子に展開できないため、摩擦係数に含まれる運動エネルギーを定数に置き換えて運動方程式を再定義した。このように置換してもシミュレーションの結果得られる構造分布はカノニカル分布に従う。2 次の展開について式の導出を行い、水溶液中のタンパク質の系について 300 K で分子動力学計算を行ったところ、0.02 K の精度で温度が維持された (時間刻み 0.5 fs)。年会では、指数摂動展開法の重要な応用である、マルチタイムステップ法への拡張についても報告する予定である。

T.Terada and A.Kidera : An application of the exponential perturbation expansion method to the temperature-constrained molecular dynamics

3C1330

抗 NP 抗体 B2 の CDR-H3 ループの真空中と水中における構造比較

○黒田 正孝¹、白井 宏樹¹、肥後 順一²、中村 春木³ (¹田辺製薬、²生物工研、³阪大・蛋白研)

抗体の抗原認識および分子進化を構造から理解するために、我々は、抗 (4-hydroxy-3-nitrophenyl) acetyl(NP) 抗体の CDR-H3 ループについて、H3-rule によるモデリング、さらにマルチカノニカル MD を用い、構造の多形性を調べてきた。

抗 NP 抗体は、ITC による親和性測定から、CDR-H3 ループの N 端根元にあたる H 鎖 95 番目のアミノ酸 (Gly/Tyr) によって、2 つのグループに分けられ、Tyr グループは、短時間で親和性成熟を行うが、Gly グループは、より時間をかけて Tyr グループより高親和性の抗体へと成熟する。

B2 は、Tyr グループに属し、真空中における CDR-H3 の主鎖構造は、Tyr^{H95} の影響により、それほど多様性が見られない。水中においてもほぼ同様の結果であり、両者の取りうる主鎖構造はほとんど同じであった。しかし、側鎖においては、真空中と水中とで取りうる空間に違いがあった。発表では、水分子が CDR-H3 ループに与える影響を議論する。

M.Kuroda, H.Shirai, J.Higo and H.Nakamura : Structural analysis of anti-NP antibody, B2, in vacuo and water

3C1400

平均場近似によるタンパク質の立体構造比較

○小池 亮太郎、木寺 詔紀 (京大・院理・化学)

複数のタンパク質間において各残基の正確な対応関係 (アライメント) を与えることは機能予測や構造予測をするだけでなく、タンパク質全般における諸性質を導き出す上でも非常に重要である。

タンパク質の立体構造情報に基づくアライメントは、一般的に次のように与えられる。まず、残基間の距離情報 (C α 原子間の距離など) に基づいて構造類似性を評価する関数を設定する。次に、この評価関数を最大あるいは最小にするアライメントを探索し、最適なものを解として与える。ここにおける問題点は、一つは出力されるアライメントが近似解であること。もう一つは sub-optimal な解の存在である。Sub-optimal な解とは "近似最適解と非常に近い類似度" を評価関数が示す解" のことである。

そこで、我々は平均場近似を用いた立体構造比較法を提案する。これは 1 つのアライメントを与えることと Spin 系において 1 つの状態を決めることが等価であることを利用し、平均場近似を用いることで Spin 系における分配関数を算出し、全アライメントを含んだ評価を与えることができる。これにより、次の情報が得られる。(1) 全アライメントを考慮した比較を行うことで、最適なアライメントだけでなく、sub-optimal なアライメントを見つけることが出来る。(2) 温度のパラメーターを変えることで、様々なレベルで構造間の類似性を評価することが出来る。(高温ではより低い構造類似性を見つけることが出来る。)

本発表では、この立体構造比較法の方法論と上記の結果について議論する。また、この方法論を SuperFold といわれるグループのタンパク質に適用する。(SuperFold とは配列を超えて保存されているタンパク質の立体構造を指す。) 当日は SuperFold 構造をとるタンパク質間の立体構造の関連性について議論する。

R.Koike and A.Kidera : Protein Structure Comparison by Mean Field Approximation