1P025

ヘリックス-コイル転移の拡張アンサンブル分子動力学シミュレーション

○長島 剛宏¹、杉田 有治^{1,2}、岡本 祐幸^{1,2} (¹分子研、²総研大)

タンパク質のように多自由度を持つ複雑系に対するシミュレーションにおいて、従来の方法では、低温でのカノニカルアンサンブルの情報と正確に得ることは困難であった。なぜなら、低温におけるシミュレーションでは、無数に存在するエネルギー極小状態のひとつにトラップされやすいからである。近年、この困難を克服するため、マルチカノニカル法 (MUCA) とレプリカ交換法 (REM) の利点を組み合わせた2つの有用な拡張アンサンブル法が提案された [1]。それらは、レプリカ交換マルチカノニカル法 (REMUCA)、マルチカノニカルレプリカ交換法 (MUCAREM) と呼ばれる。

これらの方法を用いて、タンパク質のヘリックス-コイル転移に対する研究を行った。ヘリックス-コイル転移をするタンパク質では、転移温度の上下で内部エネルギーの差が大きく、比熱にピークが現れることが知られている。これは相転移的な振る舞いと言える。一般に、一次相転移系に対し、従来のカノニカルアンサンブルシミュレーションを適用した場合、転移温度近傍での物理量に十分な結果が得られない。これは、高温では高エネルギー状態に、低温では低エネルギー状態にトラップされるためである。しかしながら、REMUCA および MUCAREM を用いたならば、その困難は解消される [2]。そこで我々は、これらの新しい拡張アンサンブル法を用いてヘリックス-コイル転移するタンパク質に対して分子動力学シミュレーションを試みた。講演では、その結果を示す。

[1] Y. Sugita and Y. Okamoto: Chem. Phys. Lett., **329** (2000) 261.

[2] T. Nagasima, Y. Sugita, A. Mitsutake, and Y. Okamoto: in preparation.

T. Nagasima, Y. Sugita and Y. Okamoto : Generalized-Ensemble MD Simulations of Helix-Coil Transition

1P027

水中のペプチド構造探索のための新拡張アンサンブル法の開発とその比較

○杉田 有治^{1,2}、岡本 祐幸^{1,2} (¹分子研、²総研大)

マルチカノニカル法やレプリカ交換法といった拡張アンサンブル法が、通常の分子動力学法や Monte Carlo 法と比較して、蛋白質の広い構造空間をサンプルする上で非常に効率の良い手法であることは、真空中及び水中の様々のペプチドや蛋白質の計算によって明らかにされつつある。また、昨年度の年会において、我々は2つの拡張アンサンブル法を組み合わせた新拡張アンサンブル法 (マルチカノニカルレプリカ交換法、レプリカ交換マルチカノニカル法 [1]) を提案し、この手法が蛋白質と水分子を多数含むような複雑な系でも有効であることを示した。本年会では、ペプチドと水分子を多数含む幾つかの系に関して、これらの手法を用いた計算を行い、そのサンプリング効率を数値的に比較した結果を紹介し、現時点で利用可能な最も効率の良いアルゴリズムは何であるか明らかにする。また、十数残基のペプチドと多数の水分子を含む系にこの手法を適用して得られた自由エネルギー地形についても報告する。[1] Y. Sugita and Y. Okamoto, Chem. Phys. Lett. **329**, 261-270 (2000).

Y. Sugita and Y. Okamoto : Computer Simulations of Protein Folding by New Generalized-Ensemble Algorithms

1P026

エネルギー地形からみた β -ヘアピンペプチドのフォールディング、アンフォールディング機構

○神谷 成敏¹、肥後 順一^{1,2}、小野 聡³、中村 春木⁴ (¹生物分子工学研究所、²東薬大・生命科学、³三菱東京製薬、⁴阪大・蛋白研)

蛋白質やペプチドのフォールディング機構や立体構造はエネルギー地形によって決まる。われわれは、マルチカノニカル分子動力学法 (MD) によって安定構造を探索し、自由エネルギー地形を求めることによって、10 残基程度の β -ヘアピンペプチドのフォールディングのメカニズムを議論する。また、フォールドした数個の構造を初期構造として、高温のカノニカル MD を行うことでそれらをアンフォールドさせ、アンフォールドの経路と先に得られたエネルギー地形との対応関係からアンフォールドのメカニズムを議論する。

Serrano らによってデザインされた β -ヘアピンペプチド (Ace-Ile-Thr-Val-Asn-Gly-Lys-Thr-Tyr-Nme) に対して、AMBER C96 力場をもちいたマルチカノニカル MD を行った。ペプチドの周囲を半径 20 Å の水で満たした。quasi-harmonic 法 (Higo et al. Protein Engineering **10**, 373 (1997)) でサンプリングされた全 6 万構造を主成分解析した。得られた first principal axis, second principal axis をエネルギー地形の xy 平面とし、potential of mean force を z 軸とした。また、フォールドした数個の構造を初期構造として、400, 450, 500 K におけるアンフォールディングシミュレーションを行った。

300 K のエネルギー地形は大部分が不規則な構造領域で、 β -ヘアピン構造に由来する 4 個の極小点が存在した。不規則構造から非常に幅の狭い経路を経て β -ヘアピン構造が形成されることがわかった。また、400-500 K におけるアンフォールディングの挙動はそれぞれの温度のエネルギー地形によく一致した。

Narutoshi Kamiya, Junichi Higo, Satoshi Ono and Haruki Nakamura : Understanding folding/unfolding mechanisms of a beta-hairpin peptide through energy landscape

1P028

ヘリカルペプチドの水中におけるエネルギー地形

○小野 聡¹、神谷 成敏²、肥後 順一³、中村 春木⁴ (¹三菱東京製薬、²生物工研、³東京薬科大・生命科学、⁴阪大・蛋白質研) 上でペプチドのランダムコイル状態から 2 次構造が形成される過程を観察し、熱力学量などの統計量を得るには多数存在する準安定状態をサンプリングしなければならず、そのためには効率の良い手法が必要である。マルチカノニカル分子動力学法はサンプリング効率が高く任意の温度における熱力学量や構造に関する量を得ることができる手法である。ここでは本手法を用いて、helicity が 27%~43% であることが知られているチトクロム C の C 末ヘリックスに由来する 15 残基ペプチドフラグメント [1] をもとにモデル化した Ac-Asp-Leu-Ile-Ala-Tyr-Leu-Lys-Lys-NMe に対して水中のエネルギー地形を調べた。力場は AMBER C96 を使用し、Cell Multipole 法により長距離のクーロン力を近似した。ペプチドは半径 20 Å の水 (TIP3P water model) の中心に配置して初期構造はランダムとした。原子数は水も含めて約 3300 である。この系をマルチカノニカル分子動力学法により計算し、高温 (T=700K) から室温 (300K~290K) に相当するエネルギー領域を一様にサンプリングした。そして、これらの領域の中から任意の温度のカノニカルアンサンブルを得た。得られたペプチドの構造間の違いを主鎖原子の rmsd として定義し主成分分析を行ない主軸に対してプロットすることによりエネルギー地形を得た。その結果、290K~300K では大きく 3 つのクラスター、すなわちヘリックス構造、ターン構造および不規則構造に分けられた。そしてそれらの構造間にはエネルギー障壁が存在する。一方、400K 以上の高温ではそれらの障壁は消失ないし低くなることが示された。また、300K におけるヘリックス含量は 20% 程度であり、実験を再現できることが示された。当日は、ヘリックス構造からのアンフォールディングの結果も含めて議論する。[1] Y. Kuroda, Biochemistry **32**, (1993) 1219

S. Ono, N. Kamiya, J. Higo and H. Nakamura : Energy landscape of helical peptides in water