2P057

MDによるペプチドの準安定構造探索

○青山 崇、浦田 賢、西垣 功一（埼玉大・工・機能材料）

通常、溶液中のオリゴペプチド構造はランダムコイルに近いと考えられる。このことを間接的に支持するものとして、生理活性ペプチドの多くは、グラミシジン、ソマトスタチンやバソプレッシンのように環状もしくはS-S結合により閉環状であるという事実がある。ペプチド一般は極めて不安定な構造しか有さないためにこれまで構造研究の対象から除外されてきたし、明瞭な生理的意義も認知し難かった。しかし、たんぱく質フォールディング研究において注目されているモルテングロビュールをはじめとする種々な準安定構造研究の基本材料と位置づけることもできる。幸いにしてこのサイズの分子ならば、膨大な計算を要するMDの対象としても扱うことが可能である。我々はこのような観点から、ペプチドの準安定構造解析のために、MDを用いたアプローチを開始している。この中で生産される多量の一次データを簡約化し、より有意な情報とする試みとして「時間平均三角マップ」を作成した。一方では、MD情報と現実の実験データを関連付けるための方法論として、解析的ゲル電気泳動法により得られる「 σ (構造)- μ (移動度) 相関」の適用可能性 (既に二本鎖DNA変性においては一部有効性が確認済である) の検討を行っている。これらの研究をベースにしてペプチドのfoldabilityや構造多型性の議論を行う。ひいては、進化分子工学におけるブロックシャプリングのためのブロック設計問題の解決につなげたい。

T.Aoyama, S.Urata, K.Nishigaki : Study on metastable structures of peptides by Molecular Dynamics

2P059

RNase AのS-ペプチドの徐冷モンテカルロ計算による立体構造予測とNMRによる予測結果の検証

○中沢 隆¹、奥田 有香¹、吉田 卓也²、小林 祐次²、光武 亜代理³、岡本 祐幸³ (¹ 奈大・理・化、² 阪大院・薬学系・高分子物理化学、³ 分子研・理論系)

徐冷モンテカルロ法に基づくタンパク質の立体構造予測結果を実験結果と比較して計算の精度を検証した。研究対象としたリボヌクレアーゼAのN末端20残基のペプチド (RNase AのS-ペプチド) のアミノ酸配列は、Lys(+)-Glu(-)-Thr-Ala-Ala-Ala-Lys(+)-Phe-Glu*-Arg(+)-Gln-His(+)-Met-Asp*-Ser-Ser-Thr-Ser-Ala-Alaであり、実験的にはpH 3.8で最も高い α -ヘリックス含量を示すことがCDスペクトルから予想されている。このpHに対応するイオン種としてアミノ酸配列で*印をつけたGlu 9とAsp 14の負電荷を考慮してE9(-)D14(-)、E9(-)D14(n)、E9(n)D14(-)、E9(n)D14(n)の4種類のイオン種を想定し、それぞれについて徐冷モンテカルロ計算を行った。計算に用いたエネルギー関数はECEPP/2をもとに、分子の表面積に比例する溶媒和エネルギー項を加えた。徐冷は完全にランダムな構造から出発し800 Kから273 Kまで100,000ステップにわたって指数関数的に温度を低下させる試行を各イオン種について10回ずつ行った。4種のイオン種のうちE9(-)D14(n)とE9(n)D14(n)で顕著な α -ヘリックス構造形成傾向を示したことからGlu 9よりもAsp 14がこのペプチドの α -ヘリックス形成に深く関わっていることが示唆された。また、天然のRNase Aの中でS-ペプチドはN-末端側に約2.5周の α -ヘリックス構造をとるが、計算ではむしろC-末端側に高い α -ヘリックス構造形成傾向を示した。1H NMRによるS-ペプチドの構造解析において、主鎖のプロトンの化学シフトに関するChemical Shift Indexから計算結果を支持する知見が得られた。

T.Nakazawa, Y.Okuda, T.Yoshida, Y.Kobayashi, A.Mitsutake and Y.Okamoto : Prediction of the tertiary structure of the S-peptide of RNase A by Monte Carlo simulated annealing and its assessment by NMR in solution

2P058

多次元パラボラエネルギーモデルを用いたタンパク質立体構造サンプリング問題へのアプローチ

○目次 正一、北尾 彰朗、郷 信広（京大院・理学研究科・量子化学）

タンパク質立体構造の変化は位相空間内のトラジェクトリとして記述することができる。タンパク質の原子数をNとすれば位相空間の次元は3Nとなり、巨大な空間となる。ここから、タンパク質の性質や機能と深く関係していると思われる大域的なモードを含む部分空間を選び出すことが可能である。その方法は基準振動解析や主成分分析であり、現在広く用いられている。しかしそれらの方法を用い選出した部分空間も数十～数百次元程度の広さがあることが多い。シミュレーションにおいて正確に物理量を計算するためには、その部分空間を十分稠密にトラジェクトリが走るだけのシミュレーション時間が必要である。そこで多次元空間のサンプリングにおいて、次元数とサンプリングに必要な時間の関係を調べるため次のような2種類のシミュレーションを行った。第1のシミュレーションでは多次元空間のサンプリングが1次元に比べどの程度長時間必要であるか調べた。等方的な多次元のパラボラ上でランジュバンダイナミクスシミュレーションを行った。システムの特性は次元数および ω/γ (振動数/摩擦係数)比で記述できる。主成分分析を用い最も分散の大きい方向を求め、その最大分散が平衡値に近づく様子から緩和時間を設定した。結果として次元数、 ω/γ 比、サンプリング緩和時間の関係を得ることができた。次にパラボラの振動数 ω を球状タンパク質BPTIの振動数分布に従って異方的に設定しシミュレーションを行った。振動数分布はタンパク質の構造にほとんど依存しないためこのモデルは一般的であるといえる。振動数分布はAMBER力場を用いた基準振動解析により求めた。これによりタンパク質位相空間の次元と、サンプリングが十分になるための緩和時間の関係を示すことができた。

S.Metsugi, A.Kitao and N.Go : Brownian dynamics simulation on multi-dimensional model energy surface for protein: Criterion for sufficient sampling

2P060

Tsallis統計の変数qを変動させる構造探索

○中島 伸介¹、福田 育夫²、中村 春木¹ (¹ 阪大・蛋白研、² 富士通)

Tsallisの統計力学は、Boltzmann-Gibbs(BG)統計力学を拡張、一般化したものであり、定式化に含まれる変数 q の $q \rightarrow 1$ での極限によりBG統計に移行する。統計力学の基礎的問題としての研究のみならず、様々な分野への応用もなされているが、その中の一つとして最適化問題がある。

Tsallis統計の確率分布関数は、BG統計のそれが指数関数的であるのとは異なりべき関数的であるが、それを分子動力学(MD)やモンテカルロで生成するには、例えば、 q を含んだ変形したポテンシャル曲面上で、 q をある値に固定して、通常のカノニカルシミュレーションを行えばよい。この時の変形したポテンシャルは、 $q > 1$ の場合、元のポテンシャルに比べてエネルギー障壁が低くなり、 $q \rightarrow 1$ で元のポテンシャルに戻る。こうした特性に基づき、 q を1より大きな値と1との間で上げ下げすることにより、simulated annealingなどの従来法よりも効率的なサンプリングができることが、巡回セールスマン問題やペプチドの構造探索などで示されている。

ところが、これまでは最適化問題への適用がほとんどで、統計力学的な確率分布関数を求める問題については、 q をある値に固定しても広くサンプリングできる場合に限定されていたように思われる。それは、ただ q を上げ下げするというのが、simulated annealing法における温度の上げ下げに対応していて、分布関数を求めることが極めて困難であるからである。そこで私たちは、各座標変数と同様に q を運動方程式の中の一変数として扱い、最終的にカノニカル分布などが得られるようなMDの方法を検討している。その定式化や他の手法との比較などについて議論する予定である。

N.Nakajima, I.Fukuda and H.Nakamura : Conformational sampling by dynamical variable q of Tsallis statistics