3P049

分子動力学法を用いた粗視化タンパク質モデルのフォールディング過程

○巽 理恵¹、千見寺 浄慈¹、阿久津 泰弘¹、菊池 誠² (¹阪大・理、²阪大・サイバー)

近年、Goモデルを用いたタンパク質の折りたたみの研究が盛んに行われている。このモデルは、エネルギーランドスケープがファネルになっていることでよく知られており、それ故、2状態的に折りたたむ小さな球状タンパク質については妥当なモデルであると考えられている。しかし、中間状態をもつタンパク質についても適用できるかどうかは、明らかではない。そこで、我々は、実験で速度論的に中間状態をもつことがわかっているアポミオグロビンとアボレグヘモグロビンを off-lattice 粗視化タンパク質モデル (アミノ酸を C_α 原子で代表) にモデル化し、Goモデル的なポテンシャルを用いて、フォールディングシミュレーションを行った。アポミオグロビンとアボレグヘモグロビンは、配列の相同性が13%と非常に低いにもかかわらず、ネイティブ構造は同じトポロジーをもつことがわかっている。更に、アボレグヘモグロビンは、グロビンファミリーに属していながら、他のグロビタンパク質とは違うフォールディング過程を示すため、最近、非常に注目を浴びているタンパク質である。尚、手法としては、Overdamped Langevin equation に従った分子動力学法を用いた。その結果、アポミオグロビンに関しては、実験のフォールディング順序を全く再現できなかった。これは、Goモデルでは記述できないタンパク質が存在することを示しており、ネイティブ構造情報以外の相互作用が重要であると思われる。一方、アボレグヘモグロビンにおいては、わずかではあるが、実験のフォールディング順序を再現できるものが存在した。このことから、アボレグヘモグロビンのフォールディングは、ある程度 Goモデル的、つまり、トポロジーで決まっていると思われる。

R.Tatsumi, G.Chikenji, Y.Akutsu, and M.Kikuchi : The folding mechanism of coarse-grained protein models by molecular dynamics

3P051

進化の手法による折りたたみ可能な配列の生成

○高原 哲士 (杏林大・医・物理)

多くのたんぱく質配列は構造に関して縮退しており、特定の規則性を持つ安定な立体構造を持つ配列が進化の過程で選択されていると考えられる。そこで特定の立体構造をネイティブ構造として持つフォールドしやすい配列を構成するのが狙いである。格子模型では配列が与えられるとコンパクトな配位を全て調べることができるので配列空間の探索が容易である。AcPAe 遺伝的アルゴリズムを用い、ターゲットとする立体構造との類似度を適応度として配列を生成する。これによってランダムな配列の集団からフォールドする配列が形成されていく。格子模型では全てのコンパクトな配位のエネルギーがわかるため、昨年度の講演では実際にフォールドさせることなく配列を生成し、生成された配列を Monte Carlo (MC) 法でフォールドさせると、ほとんどの配列はフォールドしなかった。AcPAe 今回は遺伝的アルゴリズムの過程に MC シミュレーションを組み込んで、適応度を短時間のシミュレーションにおけるターゲット構造との類似度の最大値とすることで、実際にフォールドする配列を生成することができる。

S.Takahara : Generating folding sequences for lattice model by simulating evolution

3P050

Perturbed Gaussian chain model による Folding の研究

○亀田 倫史 (神戸大院・自然科学)

Plaxco らによって提案された contact order や Fersht らによって開発された ϕ 値解析によって、天然構造の topology が folding 速度および pathway を決めることが実験的に示されつつある。これに対して理論家による研究も盛んに行われており、アミノ酸を一つのビーズとみなし、各残基が天然 (N) 変性 (D) の二状態しかとらないとした Ising-like なモデルなど様々なものが提案されている。高田らはアミノ酸残基を構成単位とする Gaussian chain model を提案した [1] このモデルの order parameter は B-factor のように二乗平均揺らぎをあらわすもので、1 残基に 1 つ決められる。つまりこのモデルはアミノ酸レベルの分解能を持っているので、どの残基から folding が進んでいくのか調べることができる。また、他にも慣性半径や残基間平均距離なども order parameter として解析的に表現できることもこのモデルの大きな特徴である。この Gaussian-chain model を様々なたんぱく質に適用し、Free energy、 ϕ 値、B-factor、慣性半径、残基間平均距離及び平均距離の揺らぎの distance-map を計算し、folding 速度、pathway を求めた。Free energy の変化の様子から、このモデルは様々なたんぱく質の folding が一次相転移であることを記述できることがわかった。また、folding がどの構造から進むか、 λ -repressor などの helix rich、SH3 domain などの sheet rich、Protein L などの mixed の 3 タイプに分けて比較した。 [1] J.Portman; S.Takada; P.Wolynes; Phys.Rev.Lett.1998,81,5237-5240

T.Kameda : Folding study by Perturbed Gaussian chain model

3P052

何がフォールディング機構を決めているのか？ 構造トポロジーと配列

○古賀 信康¹、高田 彰二² (¹神大院、²神大・理学 科技园、さがけ 2 1)

【序論】

タンパク質の Native 構造トポロジーと、タンパク質のフォールディング機構の間にいろいろな関係が見出されてきた。1) Baker らは、フォールディングの速度定数と Relative Contact Order(RCO) との間に、かなり強い相関があることを示した。2) ϕ 値解析によって、配列相同性は低いけどトポロジーが似ているタンパク質について、遷移状態の構造的特徴を調べた結果それらは概ね似ていることが分かった。本研究では、タンパク質の Native 構造トポロジーがフォールディング機構に及ぼす影響を調べるために、Native 構造トポロジー情報のみ含んだ、配列情報をあらわに含まないモデルを用いた。これは Onuchic らが考案したモデルで、Native の構造トポロジー上で近距離にあるアミノ酸対をコンタクトしていると定義し、コンタクトしていると定義したアミノ酸対に引力が働くようになっている。このモデルを用いて、18 個のタンパク質のフォールディング速度定数とフォールディング経路を計算し、実験と比較した。

【結果】

- (1) フォールディング速度: Baker らが示した結果では、タンパク質のフォールディング速度定数と RCO との間に相関があった。しかし、このモデルによって得られた速度定数は RCO を残基数の $2/3$ 乗でスケールしたものと相関があった。
- (2) フォールディング経路: α -spectrin SH3、src SH3 domain は、配列相同性が低いにも関わらず、ともに C 末付近の β シートから構造形成し始めることが実験的に知られている。同タンパク質をこのモデルでシミュレーションすると、実験とはほぼ同じ結果が得られた。つまり、この二つのタンパク質のフォールディング経路は、配列情報によらず、Native 構造トポロジーによって決定されていると考えられる。

N.Koga and S.Takada : What determines mechanisms of protein folding, topology or sequence?