3P053

タンパク質の立体構造予測に向けて —疎水性環境レプリカ交換法—

○福西 広晃¹、渡辺 修²、高田 彰二^{2,3} (¹神戸大院・自然、²神戸大・理、³科技団さきがけ 21)

【序論】 通常タンパク質の立体構造予測を行うためには膨大な時間と計算資源を要する。我々は粗視化モデルを開発することによって高速な構造予測を目指している。しかし、100残基を超えるタンパク質について、十分な分子動力学シミュレーションを行うのは困難である。このような計算時間の問題を克服するため、一般に温度のレプリカ交換法が用いられている。しかし温度では、タンパク質の構造安定化に本質的でないエネルギーが考慮されるため非効率である。そこで本研究において、疎水性環境レプリカ交換法を開発した。タンパク質の構造形成に主要な力である疎水性相互作用のみに注目したのが特徴である。

【手法】 粗視化モデルにおいて、水分子をあらわに含まず、疎水性相互作用ポテンシャルエネルギーとして水の効果を取り入れている。疎水性環境レプリカ交換法は、このポテンシャルを弱いものから強いものまで複数用意し各々で分子動力学計算を行う。計算の途中、ある頻度でモンテカルロ法を用いて、疎水性環境（または座標）を交換する。弱い疎水性エネルギーは変性剤を入れた時に、構造が広がることに対応付けられる。つまり通常の疎水性環境で準安定構造に捕われても、一時的に弱い疎水性環境になることで、構造を変性させそこからの脱出が可能になる。そして、高速に正確なカノニカル分布を得ることができる。

【結果】 アラニン16残基ペプチドとアルブミン結合タンパク質(1prb)47残基を用いて温度レプリカ交換法と疎水性環境レプリカ交換法の比較を行った。アラニン16、1prbについてエネルギー分布の誤差を求めた結果、疎水性環境レプリカ交換法においてより小さな値を得た。つまり、疎水性環境レプリカ交換法の方が正確なカノニカル分布を与えることが分かった。

H.Fukunishi,O.Watanabe and S.Takada : Toward protein structure prediction -Hydrophobicity replica exchange method-

3P055

格子モデルで見るタンパク質フォールディングの非指数的緩和過程とその温度依存

○中村 寛則、佐々木 尚、笹井 理生（名大・人間情報）

非指数的な緩和に従うタンパク質フォールディング過程は、低温変性したタンパク質溶液にレーザーを照射してリフォールディングを開始させる実験で観測されている(1)。このケースでは、低温変性状態とネイティブ状態間の自由エネルギーバリアーが十分に小さいと思われるので、異なる時間スケールでネイティブ構造に到達する複数の経路の存在があらわになり、非指数的な過程が見られると解釈されている。

非指数的緩和過程とその温度依存をより具体的に調べ、その理論的基礎を構築するために、構造空間を制限した16残基の2次元格子HPモデルを用いた(2)。このモデルの特長は、4000トラジェクトリー以上を用いた長時間のモンテカルロシミュレーションが容易に実行でき、その統計から数多くの構造の分布が最終的に平衡に達することが確認できることである。

唯一のエネルギーミニマム構造を持つ配列の中から5つの配列を選んで、多くの温度でフォールディングの緩和過程を詳細に観測した。ほとんどの温度で、どの配列の緩和過程も単指数的ではなく、拡張した指数関数でフィットできた。4配列における過程は、低温ではstretched exponentialで、温度が高くなるにつれて単指数関数により近くなっていった。そのうち2配列では、より高温で単指数的になり、さらに高温で指数関数よりも急激に変化する“shrunk exponential”になった。これは複数の指数項の足し合わせでは説明できない新しい知見である。当日は、エネルギー面の特徴に基づいて、これらの結果を矛盾なく説明するフォールディングのシナリオについて議論する。(1)J. Sabelko *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1999) **96**, 6031. (2)H. K. Nakamura and M. Sasai *PROTEINS* (2001) **43**, 280.

H. K. Nakamura, T. N. Sasaki and M. Sasai : Nonexponential relaxation and its temperature dependence in a lattice mode of protein folding

3P054

粗視化モデルによるタンパク質の立体構造予測：Z-scoreに基づくエネルギー関数の最適化

○藤墳 佳見¹、高田 彰二^{2,3} (¹神戸大院・自然科学、²神戸大・理、³科技団PRESTO)

タンパク質立体構造の予測には、構造空間の十分なサンプリングとエネルギー関数が天然構造で最安定となることが必要とされる。全原子モデルを用いてランダム構造から天然構造を探索することは、現在の計算機をもってしても未だ困難である。そこで、我々はアミノ酸残基の側鎖を一つの球で近似した粗視化モデルを構築し、折りたたみシミュレーションによる構造予測を行う。このような粗視化モデルではアミノ酸の性質を記述できるエネルギー関数と、そのパラメータの導出の問題がある。本研究ではエネルギーランドスケープ理論から導かれる方法、すなわち、天然構造のエネルギーと非天然構造(decoy)のエネルギー平均の差をdecoyのエネルギーの分布の幅で割った値(Z-score)を最大化する方法を用いてこの問題に取り組む。

まず、最適化に用いるためのtraining setのタンパク質を準備する。代表PDB構造のタンパク質から、金属イオンを含まないモノマーを選んだ。また、decoyはギャップなし threadingにより生成した。

エネルギー関数形で最適化すべき物理化学的性質はアミノ酸の疎水性、2次構造形成傾向、側鎖の2体間相互作用である。各相互作用のエネルギー項は、構造関数とその強さであるエネルギーパラメータの積の和で表せる。本研究では、このパラメータの最適化を、training setのZ-scoreの重みつき平均をモンテカルロ法により最大化することにより行った。

このようにして導かれたエネルギー関数のテストを行った。Park & Levittが作成したdecoy setによるテストでは、全てのタンパク質に対し天然構造を識別することができた。また、分子動力学法を用いた立体構造予測テストでは、幾つかの小さいタンパク質に対してトポロジーレベルでの予測に成功した。

Y.Fujitsuka and S.Takada : Protein structures prediction using coarse-grained model:Optimizing energy function with Z score

3P056

自由な局所構造模型による3次元格子タンパク質の折れたたみ過程

○安部 晴男¹、田代 賢二郎²、加納 文晶³、輪湖 博⁴ (¹西日本工大・教養、²西日本工大・電気、³昭和大・教養、⁴早大・社会科学)

我々が提案している、球状タンパク質の再生・変性転移に関する統計熱力学的モデルである「自由な局所構造模型」(NILSモデル)の特色は、タンパク質の生構造の情報のみから、立体構造転移している系の分配関数が漸化式を用いて正確に計算できる点にある。しかも、その分配関数より再生・変性転移に関する熱力学量を求めて、転移過程に関する考察が行える。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定式化したものである：「折れたたみの初期に短距離相互作用によって形成された局所構造が、統計的ゆらぎによって核に成長し、最終的に長距離相互作用により安定な特異的立体構造へ折れたたまれる。」ここで、NILSモデルは、次のように仮定して系の分配関数を求めている：「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ペ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、及び局所構造とランダムコイル間に働く相互作用も無視する。」

一方、我々は、3次元格子タンパク質の再生・変性転移のモンテカルロ・シミュレーションにおいて、次のような二種類のシミュレーションでは、本質的な差が認められないという結論を得ている：(イ)最隣接格子点を占める全てのアミノ酸残基ペアに接触エネルギーが働く、(ロ)生構造で最隣接格子点を占めているアミノ酸残基ペアのみに接触エネルギーが働く(Goモデル)。このことは、生構造で最隣接格子点を占めているアミノ酸残基ペアが、折れたたみ過程で本質的な役割を果たしていることを示唆している。

したがって、NILSモデル(Goモデルをより簡単化したモデル)の描像が、実際のシミュレーションの折れたたみ過程の第1近似の描像であるとみなせる。詳細は、学会において報告する。

H.Abe, K.Tashiro, F.Kano and H.Wako : Folding process of three-dimensional lattice proteins by noninteracting local structure model