3P061

タンパク質アミノ酸残基対相関の構造依存性と parallel-antiparallel 2 状態格子モデルによる Monte Carlo シミュレーション

○近山 英輔¹、宮崎 哲^{1,2}、黒田 裕¹、横山 茂之^{1,2} (¹ 理研・GSC、² 東大・院理・生化)

構造未知のタンパク質配列に対し伝統的な 2 次構造予測手法での予測率は 70 % 程度に留まっており (1)、さらにより高次の β -sheet 形成対を同程度に予測することは困難であると認識されている。一方、Ising-like モデルペプチドに対し β -hairpin 構造の理論的 folding 解析の結果が実験値特性をよく再現することが報告 (2,3) されるなど β -sheet 形成動力学的理論的解析が可能となってきた。本研究では、 β -sheet 形成対予測に向けて参考文献 (3) とは異なる独自の Ising-like モデルタンパクを規定し、温度一定の平衡系での Monte Carlo シミュレーションを行なった。格子の定義は残基対を 1 つの格子と定義した。また各格子の状態は parallel(P) か antiparallel(A) かのどちらか一方のみを取るスピンモデルとした。相互作用モデルは残基対の配列上の近接残基対に属する格子群のみを取り、残基対の配列上の距離を用いて相互作用を近い相互作用と遠い相互作用の 2 つに分類した。以上の定義によって各瞬間で各格子は α -helix、turn、parallel- β 、antiparallel- β のいずれかのタイプであると解釈され、統計平均の結果として有意にどのタイプにも属さない格子は coil であると解釈した。4 種のタイプに対する格子間ポテンシャルは解像度 $Ac2.5 \text{ \AA}$ の 1245 の非同相タンパク質を PDB から採取し、2 次構造領域に存在する残基対を統計的に解析して決定した。年会では残基対相関の構造依存性、シミュレーションの解析結果および β -sheet 形成対予測への適用性を報告する。参考文献

- (1) Nature Struct. Biol. 6, 108-111 (1999)
- (2) Curr. Opin. Struct. Biol. 11, 212-216 (2001)
- (3) Proc. Natl. Acad. Sci. 95, 5872-5879 (1998)

E.Chikayama, S.Miyazaki, Y.Kuroda and S.Yokoyama : Amino acid pair correlations on structural environment and Monte Carlo simulations of the parallel-antiparallel 2 state lattice model

3P063

プロテイン G のモデル溶媒中での拡張アンサンブルシミュレーション

○光武 亜代理¹、杉田 有治²、岡本 祐幸² (¹ 慶應大・物理学科、² 分子研、総研大)

我々は、アミノ酸配列の情報のみから計算機シミュレーションにより、小タンパク質の立体構造を予測したり、フォールディング機構を詳細に調べることを目的としている。シミュレーションを行う際、無数のエネルギー極小状態が存在するため、エネルギー極小状態にトラップされないための効率のよいサンプリング法が必要である。我々は、これを行うために拡張アンサンブル法を用いている。拡張アンサンブル法とは、従来のカノニカルモンテカルロ法が、ボルツマン因子に基づいてサンプルするのにに対し、非ボルツマン因子を用いて状態をサンプルする方法である。これより、エネルギー空間上をランダムウォークし、広い構造空間の探索を実現する。良く知られている方法として、マルチカノニカル法、シミュレーティッド・テンバリング法、レプリカ交換法などが上げられる。最近では、より大きな系に拡張アンサンブル法を適用するために、これらの方法を結合することにより、新しい拡張アンサンブル法が開発された (論文 1,2)。これらの方法は、重み因子を短いレプリカ交換法から決定する方法であり、従来よりも簡単に重み因子を決定することができる。我々は、これらの方法をレプリカ交換マルチカノニカル法、マルチカノニカルレプリカ交換法 (論文 1)、レプリカ交換シミュレーティッド・テンバリング法 (論文 2) と呼んでいる (総説: 論文 3)。ここでは、誘電率を距離の関数として溶媒効果を取り入れた protein G の拡張アンサンブルシミュレーションで得られた結果について報告する。

- 1) Y. Sugita and Y. Okamoto, Chem. Phys. Lett. 329 (2000) 261. 2) A. Mitsutake and Y. Okamoto, Chem. Phys. Lett. 332 (2000) 131. 3) A. Mitsutake, Y. Sugita and Y. Okamoto, Biopolymers (Peptide Science) 60 (2001) 96; 杉田有治、光武亜代理、岡本祐幸、日本物理学会誌 8 月号 (2001)

A.Mitsutake, Y.Sugita, and Y.Okamoto : Generalized ensemble simulation of protein G in model solvent

3P062

体積ゆらぎの解析による蛋白質の部分分子圧縮率の推定

○森 一樹¹、関 安孝²、曾田 邦嗣¹ (¹ 長岡技科大・生物系、² 名大・院理・生命理学)

巨視的物体について成り立つ体積のゆらぎと圧縮率の関係は、半巨視的系である蛋白質分子についても、近似的に成り立つと予想される。したがって、蛋白質分子の体積ゆらぎの特性を調べることは、機能発現に重要な蛋白質の動力学的構造に関して、重要な知見を与える可能性がある。

我々は、5 種の蛋白質、リゾチーム、リボヌクレアーゼ A、ミオグロビン、シトクローム c、 β -ラクトグロブリンについて、真空中と水中での分子動力学計算を行い、分子体積の時間変動を求めた。体積ゆらぎの自己相関関数は、どの蛋白質についても、I: 0.1, II: 10, III: 100 ps のオーダーの時間域からなる 3 つの相関成分の和でよく近似できる。また真空中と水中のいずれについても、I 成分は減衰振動型の相関関数を示すが、水中では相対的に I の振幅が II, III に対して減少する。このことは、真空中、水中共に、体積ゆらぎのパワースペクトルは 1 THz にピークを示すが、真空中のピーク高が水中より大きいことでも確認された。これに対して、II, III 成分は緩和型である。

上の結果は、体積ゆらぎに寄与する振動の一部が水中で過減衰になることによると考えられ、蛋白質の動的挙動に水が大きく影響することを示している。分子体積のゆらぎの 2 乗平均値から、水和水の体積ゆらぎの寄与を含まない、蛋白分子の固有等温圧縮率 β_i を、 $\beta_i = \langle (\Delta V_m)^2 \rangle / (\langle V_m \rangle kT)$ で見積もった。ここで、 V_m は分子体積、 k はボルツマン定数、 T は温度である。得られた β_i は、それぞれ 7.2, 6.4, 9.6, 8.5, 13.2 / (100 GPa) であり、水の寄与を含む実験値とほぼ一致した。このことは、蛋白質の部分分子圧縮率は、固有圧縮率の寄与が大部分で、水和水の寄与は小さいことを示唆している。

K. Mori, Y. Seki, K. Soda : Partial Molecular Compressibility of Proteins Estimated from Analysis of Their Volume Fluctuation

3P064

分子モデリング法による酸変性状態アポミオグロビンの構造解析

○関 安孝¹、曾田 邦嗣² (¹ 名大・院理・生命理学、² 長岡技科大・生物系)

蛋白質の変性状態の構造解析は、天然状態の安定性や折れ畳み機構を解明する上で重要である。しかし本質的に多構造の集団である変性状態では、NMR や溶液 X 線散乱法などの実験から構造を直接特定することは難しい。また、現在の計算機的能力では、MD 法に代表される計算機シミュレーション法による解析も、ペプチド鎖の膨大な構造空間を探索することは困難である。我々は、蛋白質の変性状態の構造を調べるために、主鎖 2 面角の出現確率分布に基づくランダムペプチド鎖のモデリング法を開発した。この方法は、短時間で多数の構造を生成でき、異なる主鎖 2 面角確率分布を用いることで、鎖の屈曲度と頻度を任意に変えられるので、現実的なシミュレーション時間内に非常に広い構造空間をサンプルすることが可能である。この手法を使い、アポミオグロビンの酸変性状態の構造解析を行った。その結果、実測の R_{sq} 値を満たす coil モデル (天然構造の 2 次構造外残基の主鎖 2 面角分布に基づくモデル) に対する予測溶液 X 線散乱プロファイルは、実測と明らかに異なることが分かった。coil モデルの各々の構造 (1000 個) に対する散乱プロファイルと実測とを比較したところ、平均的な構造よりも ASA 値が小さい、 R_{sq} 値が大きい構造のほうがより実測に近づく傾向がみられた。分子構造の安定性に対する水和の影響が ASA 値に比例すると近似できること、 R_{sq} 値が分子内の荷電残基間の静電的斥力に強く依存することから、酸変性状態のアポミオグロビンは完全なランダム鎖ではなく、水和効果による鎖の局所的な凝集と分子内の荷電側鎖間に働く静電的斥力による鎖の広がりという、相反する 2 つの力が拮抗した状態であることを示している。年会では、塩を加えることによって静電的斥力を弱めた状態での構造解析の結果も、合わせて報告する予定である。

Y. Seki and K. Soda : Structural Analysis of Acid-unfolded Myoglobin by a Molecular Modeling Method