1I1500

分子動力学シミュレーションによる YhhP の構造揺らぎと水和の研究

○横溝 剛¹、山崎 俊正²、神藤 平三郎³、肥後 順一^{1,4} (¹ 東京薬科大学生命科学部、² 農業生物資源研究所、³ 東京薬科大学薬学部、⁴ JST, BIRD)

大腸菌などの細胞分裂に関わる一連のタンパク質の一つであると言われている YhhP というタンパク質 (約 80 残基) は、1 ~ 2 残基の置換により、変性温度が大きく変化する。これら mutants と wild type の立体構造は、NMR により決定されているが、その立体構造を眺めるだけでは変性温度の変化についての合理的な理由付けはできない。我々は、タンパク質の周りに水を十分に配置し、分子動力学シミュレーションを行った。その結果、置換部位 (20 番残基 and/or 22 番残基) の C-端側に隣接する alpha helix (残基番号 21-32) の熱的揺らぎが、mutants と wild type の間で大きく変化することが分かった。揺らぎの顕著な変化はこの helix 部分でのみ見られ、タンパク質の他の部分では見られなかった。mutants と wild type では、この helix 部分の側鎖パッキングが異なっている。この側鎖パッキングの違いが熱的揺らぎの違いを生み出しており、揺らぎの変化がタンパク質の安定性になんらかの影響を与えていると想像される。また、側鎖パッキングの違いにより、helix 周囲の水和構造 (水分子の存在確率の高い場所や水の双極子の場) の変化も生じることが、計算結果から分かった。本発表では、この分子動力学シミュレーションのより詳しい解析結果を述べる。

T.Yokomizo, T.Yamazaki, H.Shindo, and J.Higo : Conformational fluctuations and hydration structure of YhhP studied by molecular dynamics

1I1545

タンパク質立体構造構築における局所構造の役割：データベース解析と構造予測

○高田 彰二^{1,2,3}、藤墳 佳見³ (¹ 神大・理、² 科技団・さがけ 21、³ 神大院・自然)

タンパク質の立体構造は、局所的な相互作用と非局所的な相互作用との Consistency Principle によって出来上がっている (N. Go)。近年、de novo 立体構造で成功をおさめている fragment assembly 法 (D. Baker ら) は、この考え方を具現化したものの一つと考えてよい。一方、我々がこれまで 5 年くらいかけて構築してきた粗視化モデルは、その局所構造に難点があることが分かってきた (藤墳ら)。粗視化モデルで、いかにして精度の高い局所構造をつくれればよいのか、それを考察するのが本研究の目標である。まず、各アミノ酸の二面角分布が、その前後のアミノ酸の種類によってどのように影響を受けるかを、立体構造データベースにもとづいて、調べた。たとえば、AAA の時の中央の A の二面角分布を XAX (ここで X は任意のアミノ酸) の時の A の二面角分布と比べる。全 8000 配列について調べ、前後のアミノ酸配列によって二面角分布に顕著な影響のある場合を探した。統計サンプル量の問題はあるものの、非常に多くの配列で前後の配列は、中央のアミノ酸の二面角分布に影響を及ぼすように、見える。分かり易い場合としては、3 残基目が P のときは、中央の残基の二面角は大きく歪む。また、中央が G のときその二面角分布は前後のアミノ酸の大きさに顕著に依存する。つぎに、このような前後のアミノ酸種の情報を取り込んだエネルギー関数を構築し、おりたたみなどの分子動力学シミュレーションを行う。これによって Fragment assembly 法の特徴を一部とりこんだ分子動力学計算を行えるものと期待できる。

S. Takada and Y. Fujitsuka : Roles of local structure in protein structure: Database analysis and structure prediction

1I1515

タンパク質の de novo 立体構造予測:全原子モデルの構築

○藤墳 佳見¹、高田 彰二^{1,2} (¹ 神戸大院・自然科学、² 科技団さがけ 21)

我々はタンパク質立体構造の予測と構築原理の理解を目的に粗視化モデルを用いた計算機シミュレーションを行っている。タンパク質立体構造の予測には、エネルギー関数が天然構造で最安定となることと構造空間の十分なサンプリングとが必要とされる。前者に対しては物理化学に基づくエネルギー関数形を構築し、Z-score 法を用いて取り組んできた。後者に対しては、フラグメントアセンブリ法と分子動力学法の 2 つのサンプリング法を採用している。分子動力学法では、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が、タンパク質らしくない局所構造が多く現れた。フラグメントアセンブリ法では比較的単純なトポロジーのタンパク質に対して、分子動力学法よりも精度の高い予測に成功した。フラグメントアセンブリ法と分子動力学法の比較からより精密なエネルギー関数、特に局所相互作用に関して必要であることが明らかになった。

現在、これまでの粗視化モデルをより精密な相互作用を取り入れた全原子モデルへの拡張を進めている。我々の全原子モデルの特徴は、側鎖原子のファンデルワールス力を軟らかいエネルギー関数形で扱う点、また、側鎖の構造変化が離散的である点である。したがって、我々のモデルでは、AMBER や CHARMM 等の全原子モデルに比べて構造空間の高速探索が可能である。この全原子モデルの精度を調べるために、上述の粗視化モデルでサンプリングした構造 (decoy) を用いた天然構造認識テストを行った。また、小型タンパク質をターゲットにした分子動力学による立体構造予測ベンチマークテストの結果を報告する予定である。

Y.Fujitsuka, S.Takada : De novo Protein Structure Prediction Based on All-Atom Force Field

1I1600

タンパク質折り畳みシミュレーションのための Brownian dynamics アルゴリズムの開発

○安藤 格士、日黒 俊幸、山登 一郎 (東理大・基礎工・生物工)

第 2 の遺伝暗号解読問題ともいわれるタンパク質の折り畳み問題は、ゲノム解析の進展著しい現在、最も解決が待ち望まれている課題の 1 つである。タンパク質折り畳みの物理化学的原理を理解するためにはシミュレーションが不可欠であり、そのためには効率的な構造サンプリング法とタンパク質・水系の正確な力場の開発が重要である。現在、水分子を含めた系の Molecular dynamics (MD) が生体高分子のシミュレーションとして広く用いられている。この方法は実際の原子の滑らかな動きを忠実に再現可能であり、原理的には水和効果を全て含んでいると考えられる。しかし、その系の自由度の高さ、タイムステップが最大でも 2 fs 程度という限界が、長時間のシミュレーションを困難なものとしている。今回、私はこれらの問題を解決すべく Brownian dynamics (BD) の開発を行った。BD は溶媒分子を明示的には扱わず、その動的な効果をランダムな力として計算に組み込む。また、粒子の運動は溶媒の粘性により短い時間に過減速すると仮定するため、長いタイムステップが可能である。力場には AMBER91 (united-atom モデル) を使い、水和の効果は距離依存型誘電率 (DD) モデル、露出表面積 (SA) モデル、有効電荷 (EC) モデル、Generalized Born/Surface area (GB/SA) モデルとして計算に組み込んだ。 β, β, α 構造を保持する 28 残基ペプチドをモデルとし、各溶媒モデルを組み込んだ BD と水分子を系に加えた MD とを比較した。5 ns のシミュレーションを行った結果、3 つの溶媒モデルを組み合わせた DD/SA/EC モデルを用いた BD が、最も実験や MD の結果に近い動的・構造的特徴を再現した。また、その計算速度は MD と比べ 50 倍と、非常に高い計算効率であった。したがって、本 BD アルゴリズムは、構造サンプリング、力場問題を克服するための有力な手法と考えられた。

T. Ando, T. Meguro and I. Yamato : Development of a Brownian Dynamics Algorithm for Protein Folding Simulation