1J1645

第一原理的タンパク質立体構造予測の為のリバーシブルフラグメントアセンブリ法

○千見寺 浄慈¹、藤墳 佳見²、高田 彰二^{1,3} (¹神戸大・理、²神戸大・自然科学、³科技団さきがけ21)

我々は配列相同性がなく、かつ雛形構造がない場合にも適応可能なタンパク質の立体構造予測法の開発に挑戦している (ab initio というと呼ばれる場合があるので、ここでは ab initio-like と呼んでおく)。現在、最も有力な ab initio-like 法の一つとして D. Baker らによる fragment assembly 法があるこの方法は、まず局所部分配列の構造を予測し、それらを組み合わせることで全体構造を構築するというものである。Fragment assembly 法を使うことの利点は、(十分精度の良い力場がない現状では) 構造空間がタンパク質らしい構造空間に限られているため、力場の補正をしてくれる効果が期待できる。実際、前回までのタンパク質立体構造予測コンテスト (CASP) において Fragment assembly 法を用いた成功例がいくつか報告されている。しかし、ナイーブな fragment assembly 法を行ってみると、しばしば十分に低エネルギー構造をサンプルできないという問題に遭遇する。構造サンプリングを改良する 1 つの手段としてはマルチカノニカル法等をはじめとする拡張アンサンブル法があるが、従来の fragment assembly 法は「詳細釣り合いの条件」を満たしていないため平衡状態が保証されず、よって拡張アンサンブル法に適用できない。そこで、我々は「詳細釣り合いの条件」を満たした「reversible fragment assembly 法」の開発を行った。さらに、これを発展させて拡張アンサンブルモンテカルロ法と組み合わせ、強力な構造サンプリングを可能とした。この方法を、我々が開発してきた物理化学的考察に基づいて構築された粗視化モデルに適用し、構造既知のタンパク質に対してベンチマークテストを行った。いくつかのタンパク質については比較的精度良く立体構造予測に成功した。当日は具体的な方法論とベンチマークの結果について報告する。

G.Chikenji, Y.Fujitsuka and S.Takada : The reversible fragment assembly Monte Carlo method for ab initio-like protein structure prediction

1J1715

タンパク質の新しい全原子力場の開発

○岩岡 道夫、友田 修司 (東大院・総合文化・生命系)

タンパク質の構造や機能について原子レベルで解明するためには力場の活用が不可欠である。現在、信頼性の高いタンパク質の全原子力場としては、AMBER や CHARMM が主として用いられている。しかしこれらの力場にも、パラメータに任意性があるとか、水中のシミュレーションに膨大な計算時間を要するなどといった問題点が指摘されており、より実用的な力場の開発が強く望まれている。我々は最近、これまでとは全く異なる独自の定式化を用いて、新しいタンパク質力場の開発に乗り出している [M. Iwaoka et al., J. Mol. Struct. (THEPCHEM), 2002, 586, 111-124]。即ち、力場全体を「各アミノ酸の構造特性」=E(chain) と「アミノ酸間の相互作用」=E(inter) の 2 項の和として簡略化して表し、溶媒効果はそれぞれの項に予め取り込んでおく。各項は量子力学計算の結果及び物理法則によって記述し、これまでの力場で用いられてきたような経験的なパラメータはなるべく使用しない。このことによって、(1) 任意に選べるパラメータの数を激減させることができ、(2) 溶媒中のタンパク質構造を、真空中と全く同じ速さでシミュレーションすることが可能となった。本発表では、力場開発の進行状況と、これを用いたポリペプチド分子の構造シミュレーションについて報告する。水中やエーテル中のモンテカルロ・シミュレーションにおいて、直鎖構造とターン構造間の構造相転移やヘリックス構造の形成などが観察された。

M. Iwaoka and S. Tomoda : Development of a new all-atom force field for proteins

1J1700

ペプチドの拡張アンサンブルシミュレーションによるエネルギー関数の比較

○依田 隆夫¹、杉田 有治²、岡本 祐幸^{1,3} (¹分子研、²東大・分生研、³総研大)

我々は計算機シミュレーションによってアミノ酸配列から蛋白質の立体構造を予測すること及び蛋白質の折り畳み機構を解明することを目指している。そのためにはポテンシャルエネルギーを蛋白質の幅広い構造空間内で正確に近似できるエネルギー関数 (力場) と幅広い構造空間を効率的に探索できるサンプリング手法が必要である。我々のグループでは、今まで主に後者に重点を置き、拡張アンサンブル法と総称される手法を開発・改良してきた。蛋白質の分子シミュレーションのための力場は様々なグループによって開発されており、それらが立体構造予測のための力場として優れているかどうかを比較検討することが求められる。そのためには、(1) 強力なサンプリング手法を使用して各々の力場で蛋白質のシミュレーションを行い、(2) 実験結果と比較することを行えばよい。そこで我々は、複数の標準的な力場 (AMBER, CHARMM, OPLS-AA/L など) で 2 つの小ペプチド (ribonuclease A の C-peptide (13 残基) と protein-G の G-peptide (16 残基)) の拡張アンサンブルシミュレーションを行っている。C-peptide は水中で α -ヘリックスを、また、G-peptide は β -ヘアピン構造形成することが実験によって示されているので、これらの 2 次構造形成傾向性に注目してシミュレーションの結果を比較している。これまでに行った C-peptide の水中のシミュレーションでは、AMBER94, 99 力場ではヘリックスが形成されやすく、OPLS-AA/L 力場ではヘリックスが形成されにくく、その結果、他の力場と比較して β -ストランドになりやすいことなどが分かった。現在、水中の G-peptide のシミュレーションを行っており、その結果も報告したい。

T.Yoda, Y.Sugita and Y.Okamoto : Comparison of Force Fields by Generalized-Ensemble Simulation of Small Polypeptides

1K0900

Cytochrome P450 の鉄-ポルフィリンモデル系の構造と原子電荷に関する理論的研究

○小田 彰史¹、山乙 教之²、広野 修一² (¹富山化学、²北里大薬)

Cytochrome P450 は様々な分子を基質とする酸化還元酵素であり、薬物や毒物の代謝に関わる重要なヘムタンパク質である。P450 の触媒サイクルの最初段階において基質が P450 に結合したとき、鉄 (III) 中心は 6 配位の低スピン状態から 5 配位の高スピン状態に変化する。そのため P450 と基質の複合体の研究において 5 配位・高スピン状態の鉄 (III) 中心を持つモデルの構築は非常に重要である。一方、分子力学法、分子動力学法で P450 を取り扱うためには量子化学的手法によって力場と原子電荷について求める必要があり、それらの計算に適したモデルを構築しなければならない。また、どの量子化学手法と基底関数がそれらの計算に対して有効であるかについても比較し、適切な手法を選択することが望ましい。そこで本研究では 5 配位の鉄 (III) を含んだ P450 の六重項簡略化モデルを二つ作成し、半経験的手法と ab initio 非制限 Hartree-Fock 法 (UHF) を用いてそれぞれの構造最適化を行った。さらに、静電ポテンシャルを元にした原子電荷についても算出し、二つのモデルに対して比較を行った。その結果、より単純なモデルでも複雑なモデルと類似した結果が得られることがわかった。また、その単純なモデルに対して半経験的手法、ab initio UHF 法、hybrid 密度汎関数法 (DFT) による最適化を行い、どの手法がこの系に対して最も適切な結果を与えるかについて検討した。その結果、鉄の基底関数として MIDI + diffuse を使用した hybrid DFT 法が X 線回折や EXAFS の結果を最もよく再現することがわかった。

A. Oda, N. Yamaotsu and S. Hirono : The theoretical studies for the structure and atomic charges of the iron-porphyrin model systems for cytochrome P450s.