3K1000

金属貯蔵タンパク質フェリチンの3回軸及び4回軸チャンネルでのイオン透過における静電エネルギー障壁の計算

○高橋 卓也¹、Kuyucak Serdar² (¹ 岡崎研究機構・計算センタ、² オーストラリア国立大学・理論物理)

The iron storage protein ferritin contains 3-fold and 4-fold symmetric channels that are thought to provide pathways for the transfer of Fe^{2+} ions in and out of the protein. Using the known crystal structure of the ferritin protein, we perform electrostatic potential energy calculations to elucidate the functional properties of these channels. The 3-fold channel is shown to be responsible for the transit of Fe^{2+} ions. Monovalent ions can also diffuse through the 3-fold channel but presence of divalent ions in the pore retards this process leading to a selectivity mechanism similar to the one observed in calcium channels. The 4-fold channel is found to be impermeant to all cations with the possible exception of protons. Because proton transfer is essential to maintain the electroneutrality of the protein during iron deposition, we suggest that the function of the 4-fold channel is to form a 'proton wire' that facilitates their transfer in and out of ferritin. In this calculation, the number and position of binding sites for divalent cations in 3-fold channel were well reproduced. To check the parameter used, we compared several charge parameter set (CHARM27, AMBER and muliken charge) and relative dielectric constant of protein (2 and 5). Although the potential well was changed, the essential properties such as number and the position of bound cations in channel, impermeability in 4-fold channel was not changed.

T. Takahashi and S. Kuyucak : Calculation of Electrostatic barrier of Ion Permeation thorough 3-fold and 4-fold Channels in Ferritin

3K1030

モノヌクレオチド結合タンパク質データベースの構築と構造機能相関の解析

○木下 賢吾^{1,2}、木寺 詔紀¹ (¹ 横浜市大院・総合理学、² 科技団・さがけ21)

構造プロテオミクスの進展に伴い機能未知の蛋白質の立体構造が次々と明らかにされつつある。そこで本研究では、立体構造情報を利用した機能予測法の開発を念頭にタンパク質の立体構造-機能相関の解析を行った。

方法としては、2002年1月の時点でPDBに登録されているモノヌクレオチド結合たんぱく質(2123結合部位)のうち高解像度の1818複合体を利用し、比較分類を通じた構造機能相関の解析を行う。最初に、これらの複合体をSCOPの分類を利用して99のスーパーファミリーに分類し、スーパーファミリー毎に結合部位の周辺原子の空間配置を比較して構造での代表エントリー(1136個)を決定した。この代表エントリーに対して(1)モノヌクレオチド全体の近傍、(2)磷酸結合部位のみの近傍、(3)塩基結合部位のみの近傍という3種類の異なる周辺原子のセットに対して比較・分類を行った。その結果(a)モノヌクレオチド全体では2組の蛋白質のみ、スーパーファミリーを超えた類似構造(以下「構造モチーフ」と呼ぶ)が存在するに過ぎないが、(b)リン酸部位および塩基部位という部分に分けて調べると、数多くの新規構造モチーフが存在すること、及び(c)磷酸結合部位で見出される構造モチーフを持つ一群のスーパーファミリーと塩基部位で見出される構造モチーフをもつ一群のスーパーファミリーは一部重複があるが大部分は異なるスーパーファミリーであることがわかった。これら構造モチーフの多くは主鎖でモノヌクレオチドと相互作用する様式であるため配列モチーフとしては認識されていないものが多い。また少数ではあるが、異なる塩基を似たスタッキング相互作用で認識する構造モチーフを見出すこともできた。これら解析結果とともに機能予測法の枠組みについても議論する。

K. Kinoshita and A. Kidera : Database analyses on structure-function relationship of mononucleotide binding proteins.

3K1015

生体分子のシミュレーション — MD及びQM/MM計算

○島田 次郎¹、佐久間 俊広²、中田 一人³、鷲尾 巧¹、高田 俊和¹ (¹ 日本電気(株)基礎研、² (株) NEC情報システムズ、³ NECソフト(株))

【はじめに】糖質関連酵素が示した異常な活性部位構造に関して行った古典的MD計算の結果と、酵素機能の解明に向けて開発中のQM/MM法に関して報告する。この中でQM/MM法は、蛋白質とリガンドのBindingや反応に関与する重要な部位は分子軌道法等の量子力学的手法で取り扱い、周辺的重要性の程度の小さい部位は分子力学的手法で扱うことによって、大規模分子系の計算を可能にするものである。我々は既に非経験的分子軌道法プログラムシステムAMOSSや(1)、力場に基づくMDプログラムMacro-Dy2(2)の開発を行っており、この2つのカップリング(計算手法ならびにシステムの開発)を進めている(3)。QM/MM法には必然的に経験的な面が入り込むので様々な近似や工夫が必要である。我々の採用した計算手法・システム・予備的な結果、問題点に関して報告する。【方法の特徴】(i) QM/MMに基づくMD計算にはエネルギー保存型の定式化を行った。(ii) QMとMM部の共有結合境界には今回は、2種類のリンクアトム法を採用した。第1の方法ではQM-MM境界のMM原子を特殊なQM擬原子に置換した。第2の方法は、境界のQM原子から水素原子を生やす従来型のものだが、様々な工夫を加えている。(iii) MM領域の原子分極率による分極効果や、MM領域の外側に連続誘電体領域を配置した際の反作用場項を考慮した(1)。この際、Washioによって開発されたMulti Grid法を用いて反作用場を高速に評価している(4)。【謝辞】本システムの開発に携わっている他の共同研究者の協力に感謝いたします。【文献】(1) Sakuma et al., IJQC, Vol 61, 137 (1997). (2) Shimada et al., JCC, Vol 14, 867 (1993). (3) 佐久間ほか：第25回情報化学討論会シンポジウム(豊橋)JP19. (4) Washio et al, Numer. Math. Vol 86, 539 (2000).

J. Shimada, T. Sakuma, K. Nakata, T. Washio and T. Takada : BioMolecular Simulations — MD and QM/MM calculations

3K1045

データベースを利用したタンパク質の分子認識機構の解析

○加藤 雅樹¹、輪湖 博²、木下 賢吾¹、木寺 詔紀¹ (¹ 横浜市大・院総合理・生体超分子、² 早大・社会科学)

タンパク質の立体構造と機能との相関を解明することは構造ゲノミクスの最重要課題の一つであるが、そのためには分子認識機構の解明が不可欠である。古典的な考え方としては“鍵と鍵穴”のモデルが一般的であるが、現実のタンパク質の立体構造は柔らかく、外部からの刺激に応じて構造変化を引き起こすことの重要性も一方で指摘されてきた。すなわち、分子認識機構を理解するためには、分子認識にともなうタンパク質のダイナミクスを考ええることが必要である。この問題に対してこれまで、分子動力学法などの演繹的な方法が多く用いられてきた。しかしながら、これらの方法では実際のタンパク質内で起っている構造変化の時間オーダーに相当する計算を行うことは極めて困難であり、ましてや数多くのタンパク質について系統的、網羅的に行うことは不可能である。そこで我々は、(1) X線結晶解析により立体構造が解かれているすべてのタンパク質の配列を互いに比較して、タンパク質単体と、リガンド分子または他のタンパク質との複合体がともに解かれているPDBのエントリーを収集してデータベースを作成し、(2) 単体と複合体との構造の違いを比較することで、この問題にアプローチしている。

データベースの解析の結果、まずrmsと温度因子との相関が非常に高いことがわかった。これは、通常状態でのタンパク質の揺らぎが機能を引き起こす起因となっていることを示唆している。次に、分子認識機構には“鍵と鍵穴”モデルとinduced fitモデルがあるが、これらが実際にどのような割合で起きているかを調べた。さらに、構造変化を考えるとドメイン単位で構造変化をしていることが多いことから、さまざまなグループがドメインの決定法を模索しているが、今回われわれは、Delannay四面体を用いたドメイン決定法を試みたので、他のドメイン決定法との違いについて調べた結果を報告する。

M.Kato, H.Wako, K.Kinoshita and A.Kidera : Analysis of molecular recognition mechanism using molecular recognition database