B117

カメレオン配列の自由エネルギー地形

○肥後 順^{1,2}、池田 和由^{1,2,3} (¹ 東葉・生命・分子、²JST、BIRD、³CBRC)

カメレオン配列と呼ばれるアミノ酸配列は、タンパク質の一部分を構成する配列であるが、その置かれた環境で異なる二次構造を取る。DNA 結合タンパク質 MAT alpha2 中のある配列は、MAT alpha2/MCM1/DNA 複合体形成時には alpha/beta の両方の二次構造を取りうる事が知られている。また、この構造二面性が、DNA とタンパク質の間の結合を制御している可能性も示唆されている。我々は、この系に対して、マルチカノニカル分子動力学シミュレーションを行い、その自由エネルギー地形を求めた。その結果、この配列がそれのみで（つまり複合体周囲からの相互作用なしに）alpha/beta の構造を二者択一的にとる性質を持つことが分かった。自由エネルギー地形の上で、alpha 構造から beta 構造への（またはその逆の）構造変化の道筋が見てとれた。この結果は、複合体中では周囲からの相互作用の小さな変化で、カメレオン配列の立体構造が大きくかわることを示唆する。また、この二者択一性にとって、カメレオン配列のリンカー部分の配列が重要であることが分かった。計算結果をさらに細かく解析すると、alpha 構造（または beta 構造）の中にも複数の構造クラスターが含まれていることも分かった。クラスター間には自由エネルギー的な障壁があり、そこを超えることで構造変化が起こる。今回の計算結果は、アミロイド病などのタンパク質分子の立体構造の多形性に絡んだ病気の理解に役立つのではないかと、期待する。

J. Higo and K. Ikeda : Free-energy landscape of a chameleon sequence

B119

分子動力学シミュレーションによるリゾチームの体積揺らぎ動力学

○森 一樹¹、関 安孝²、曾田 邦嗣¹ (¹ 長岡技科大・生物系、² 長浜バイオ大・バイオサイエンス)

蛋白質の立体構造の揺らぎは、その生理機能の発現に重要な役割を果たしている可能性が指摘されている。NMR 法 や圧縮率測定などによって、蛋白質分子全体の柔らかさについては多くの知見が得られているが、局所的な揺らぎの特性に関しては得られている情報は少ない。本研究の目的は、分子動力学 (MD) シミュレーションにより、蛋白質の体積揺らぎの詳細な描像を得ることである。

【方法】真空中及び水溶液中の鶏卵白 lysozyme 分子について、実時間 10ns の MD シミュレーションを行い、各時刻における全構成原子の座標値から蛋白質の分子体積の時間変化を得た。各残基の占有体積は、分子体積を Laguerre Voronoi 法で分割して求めた。体積の揺らぎデータを阻止周波数 1THz の周波数フィルターに通し、高周波成分と低周波成分に分解した。体積揺らぎのパワースペクトルは、最大エントロピー法で推定した。

【結果】分子体積の平均値に対する揺らぎの割合は 0.46% である。これは圧縮率の実測からの推定値 0.43% に近い。このことは、体積揺らぎの主要な成分がナノ秒より短い時間域にあることを示している。体積揺らぎのパワースペクトルは、調べた 0.1GHz~50 THz の周波数 (f) 域で、約 f = 1THz を境に、低域では近似的に 1/f 依存性をもつピンクノイズの特徴を示し、高域では、1/f² 依存性をもつブラウンノイズの特徴を示した。さらにパワースペクトルは、約 f = 1THz の周辺に小さな「山」を示している。1THz より高い周波数の成分は、残基間の体積揺らぎの相関距離が約 1nm 以下であり、局所構造のゆらぎに起因すると考えられる。一方低周波成分は、蛋白質の両端残基間でも相関を示し、分子全体に亘る揺らぎを表していると考えられる。1THz 近傍の減衰振動型揺らぎの起源については、年会で報告する予定である。

K. Mori, Y. Seki, K. Soda : Volume Fluctuation Dynamics of Lysozyme by Molecular Dynamics Simulation

B118

分子動力学法を用いた蛋白質水和構造における水素結合パターンの解析

○横溝 剛¹、山崎 俊正²、神藤 平三郎³、中迫 雅由¹、肥後 順^{1,4,5} (¹ 慶應大・物理、² 農業生物資源研究所、³ 東葉大・薬、⁴ 東葉大・生命、⁵ JST、BIRD)

蛋白質は水中で立体構造形成し、機能発現を行っている。それゆえ、蛋白質の構造構築原理や構造機能相関を議論してゆくうえで、蛋白質と水の相互作用、所謂、蛋白質水和構造について様々な側面からの探求が不可欠となりつつある。これまで、分子動力学計算や低温結晶構造解析によって蛋白質水和構造の解明に向けた研究が行われ、蛋白質周辺の水がバルク水とは異なった状態にあることが示されている。特に、分子動力学計算は、構造解析によっては知りえない多くの情報をもたらすと共に、構造解析や誘電緩和測定結果の解釈に大きな寄与をなしつつある。

本研究では、蛋白質水和構造における蛋白質と水分子、あるいは水分子同士の水素結合形成に着目し、大腸菌細胞分裂に関与する蛋白質 Yhhp (81 残基) とその変異体 2 種類の分子動力学計算で得られるトラジェクトリーの解析を試みた。この解析では、蛋白質に固定された座標系によって蛋白質周辺空間を多数の局所空間に分割し、原子間水素結合を局所空間の水素結合と読みかえ、局所空間同士の水素結合確率を全トラジェクトリーについて求める。解析の結果、水素結合確率の高い局所空間は、蛋白質周辺のみ分布しており、水素結合形成についても、これまでに得られている溶媒密度分布や溶媒双極子場と同じく、蛋白質周辺でバルク水と大きく異なっていることが明らかとなった。蛋白質表面の荷電、疎水性、極性アミノ酸残基周辺では、相互に異なる水素結合パターンが見出され、また、蛋白質表面形状によっても大きなパターンの変化が観測された。発表では、この “水素結合場 (Hydrogen-bond field)” とでも名づけることが可能な新たな概念を紹介すると共に、水和構造における溶媒密度分布や溶媒双極子場との相関についても詳細に議論したい。

T. Yokomizo, T. Yamazaki, H. Shindo, M. Nakasako, J. Higo : Hydrogen-bond patterns around a protein investigated by MD simulation

B120

分子動力学計算を用いた活性部位の動的性質の解明

○徳久 淳師¹、中川 洋¹、上久保 裕生¹、城地 保昌²、北尾 彰朗³、片岡 幹雄¹ (¹ 奈良先端大・物質、² 原研・RGBF、³ 東大・分生研)

蛋白質の機能発現機構の理解には、動的な性質を理解することが必要不可欠である。非干渉性弾性中性子散乱実験からは、蛋白質に様に分布したプロトンの平均二乗変位を評価できる。平均二乗変位を温度の関数としてプロットすると、150K~180Kあたりから、非調和な動きが加わり、平均二乗変位が温度に対して非線形に増加する。この温度以下では酵素失活など蛋白質の機能が失われることが知られている。このことより蛋白質の機能発現には非調和な運動が重要であることが示唆される。中性子散乱実験で得られる平均二乗変位は、蛋白質中全てのプロトンのアンサンブル平均であり、動力学転移の起因を蛋白質内部の動きと対応付けることは困難である。本研究では、動力学温度以上で観測される非調和な運動が蛋白質中のどの様な運動に対応しているのかを明らかにするために、分子動力学計算を行い、計算機上での動力学転移の再現と動力学転移を引き起こす蛋白質内部の運動の同定を試みた。モデル蛋白質として BPTI を使い、真空中と水中において分子動力学計算を行った。得られた軌跡を基に平均二乗変位を計算し温度依存性を求めた。結果、150K 付近で動力学転移が生じており、この転移温度は中性子散乱実験により報告されている転移温度と近い値であり実験が再現できたと考える。動力学転移の起因を残基毎あるいはモード毎の動きに帰属するため、基準振動解析から求めた平均二乗変位と、分子動力学計算より得られた平均二乗変位を残基毎、またはモード毎に比較し非調和性の評価を行った。真空中の計算を基に、残基毎の解析を行った結果 BPTI の活性部位が高い非調和性を示した。また、残基毎、モード毎の振る舞いが、溶媒の存在によりどの様な影響を受けるのか、真空中と水中の計算結果を比較することにより解析を行った。結果は年会において報告する。

T. Atushi, H. Nakagawa, H. Kamikubo, Y. Joti, A. Kitao and M. Kataoka : Protein dynamics of active site studied by the molecular dynamics simulation.