B261

計算機によるタンパク質構造予測モデルの評価

○佐々木 淳一、寺田 透、中村 周吾、清水 謙多郎（東大・院農・応生工）

計算機により構造未知のタンパク質をモデリングする際に、そのタンパク質と配列相同性が高いタンパク質の構造が明らかな場合は、比較的高精度の予測をすることが可能であるが、そうでない場合、十分な精度が得られないことが多い。この場合、複数の手法や条件でモデル構造を構築し、相互を相対比較することでより尤もらしいモデルを選択する必要がある。また、単一予測構造内でタンパク質の構造として妥当でない部位を特定できれば、その部位だけを別の手法でモデリングし、モデルの改善を行うことが可能になる。現在、タンパク質としての構造の妥当性を評価するプログラムとして二面角や原子間距離を評価する PROCHECK、残基間の相互作用エネルギーを利用する PROSAIL、静電的な環境や埋もれ度、二次構造から環境クラス分けを行い 3D-1D スコアとして評価する Verify 3D などが利用されている。本研究では、「天然構造とその類似構造」「天然構造とミスフォールド構造」「天然構造とアンフォールド構造」の 3 段階の天然構造の認識それぞれにおいて、近接 2 次構造の配置位置やループ構造、断片構造の既知構造との類似性、物理化学ポテンシャルの値など、モデリングの段階で使用していない指標の天然構造と異なっている部分を同定する能力の検証を行った。正解構造との RMSD を評価基準とし、対象は CASP5 で出題されたものを使用した。断片構造の既知構造との類似性については特に配列相同性の高い既知構造を得ることが難しい場合により正解構造に近いモデルの識別を行える可能性が示され、より高速に複数のモデルの評価ができるよう改良を行っている。また、その他の指標についても現在詳細を解析中である。

J.Sasaki, T.Terada, S.Nakamura, K.shimizu : Evaluation of protein structure prediction models by computers

B263

分子動力学専用計算機MDMを用いた importin β の動的変化に関する研究

○平野 秀典¹、沖本 恵明¹、今本 尚子²、二木 紀行³、末永 敦³、戎崎 俊一¹（¹ 理研・計算科学、² 理研・細胞核機能、³ 理研・GSC）

【目的】importin は、核内で機能するタンパク質（核タンパク質）を細胞質から核まで輸送するために働く因子の総称である。importin β は HEAT リピートと呼ばれる 2 本の α -ヘリックスからなる V 字型構造を繰り返す右巻きの superhelix 構造をとっている。また、importin α 等を介して間接的に核タンパク質を結合し、importin β の持つ核膜孔複合体 (NPC) 構成因子との強い親和性によって、核タンパク質を核内へと輸送する活性を持つ。importin β 単独や importin α と結合した importin β の結晶構造から、importin β の柔軟性が示されている。このことから、importin β が核タンパク質を結合し核膜孔を通過する際には、ダイナミックな構造変化が起こることが予想される。本研究では importin α を結合した importin β 構造と除いた構造との違いを明らかにすることにより、核タンパク質輸送のメカニズムの一端を解明することを目的とする。

【方法】importin β に importin α が結合した系と importin β 単独の系について MD シミュレーションを行った。初期構造として、importin β に importin α が結合した X 線結晶解析構造 (1QGK.pdb) および X 線結晶解析構造からを除いた構造に、それぞれ球状の水分子 (TIP3P) を最低でも 18 Å 発生させた (半径は 70 Å)。この際に発生させた水分子は約 39000 分子で、系の大きさはそれぞれ約 13 万原子である。計算プログラムには MDM 用に改良された AMBER 6.0 を使用した。力場パラメータには parm96 を採用した。

【結果及び考察】importin β に importin α が結合した系と importin β 単独の系について MD シミュレーションを行った。それぞれの系で、importin β 構造の解析を行った。詳細は当日発表する。

Y. Hirano, N. Okimoto, N. Imamoto, N. Futatsugi, A. Suenaga, and T. Ebisuzaki : Molecular Dynamics Study of importin β using MDGRAPE-2

B262

TrpCage のフォールディング軌道

○太田 元規¹、池口 満徳²、木寺 詔紀²（¹ 東工大・学国情世、² 横浜市大・院・総理）

20 残基からなる TrpCage を対象に、分子動力学プログラム Amber を利用したフォールディングシミュレーションを実行した。パラメータは parm99 を採用するが、二面角ポテンシャルは多少アレンジする。水の効果は Generalized Born モデルとして取り入れる。伸びた構造から 200 ns の分子動力学計算を初速度を変えて 2 本実行した。両軌道とも瞬時に天然構造とは異なる球状態になるが、軌道 1 では 25 ns あたりでローカルミニマムから脱出するとほぼ同時に天然構造へフォールドする（図の黒のワイヤモデル、グレーが天然構造）。その後 70 ns あたりから構造は崩れ 100 ns 以上巻き戻らないが 185 ns を過ぎてからもう 1 度フォールディングが観察された。軌道 2 では主鎖の RMSD が 1.5 Å 以下となる構造もみられるが、この“疑似”フォールディング状態は Trp ローターが天然構造とは異なっており、不安定で持続性がない。軌道のスナップショットをクラスタリングすることにより、クラスター間の遷移とそれを特徴付けるイベントを整理して、フォールディング軌道の記述を試みたい。

M. Ota, M. Ikeguchi and A. Kidera : Folding simulation of TrpCage

B264

Human Prion Protein (Hu PrP) monomer と dimer の分子動力学シミュレーションによる解析

○関嶋 政和¹、本野 千恵¹、山崎 智⁴、金子 清俊^{2,3}、秋山 泰¹（¹ 産総研・生命情報、² 国立精神神経センター・神経研、³ CREST、⁴ 東大院・農・応用生命）

狂牛病、スクレイビー、クロイツフェルト・ヤコブ病などのいわゆるプリオン病の原因物質と言われるプリオンタンパク質 PrP は、アミノ酸配列が同じでありながら異なる立体構造をとる isoform が存在しており、正常な立体構造をとっているもの PrP^C は生体内に元来存在しているが、その機能は明らかになっていない。しかしながら、この正常な立体構造がミスフォールドを起こして異常な構造の isoform となることにより、アミロイド化・難溶化し、細胞内で沈着し、プリオン病の原因となる。しかしながら、これらのプリオン病を生体分子がどのように引き起こすかは明らかになっていない。

PrP^C の monomer 形態の立体構造の一部が NMR によって決定されて以来、分子動力学シミュレーションによりその構造転移プロセスの研究が為されてきた。しかしながら、これらの研究は、プリオン病を引き起こされるとされる構造全体ではなく、NMR により構造決定された部位のみであったり、3ns 程度の短い時間のシミュレーションしか行っていなかったりした。近年、PrP^C の構造転移には dimerization が重要なステップとなるという報告がなされてきており、Knaus らが 2001 年に X 線結晶解析により決定した dimer の諸性質を知ることは非常に重要である。我々は、世界ではじめて dimer 形態の PrP^C の分子動力学シミュレーションを構造転移の原因となる様々な条件（acidic pH, D178N など）で行った。

参考)

M.Sekijima et al.: Biophysical Journal, 85 (2003).

M.Sekijima, C.Motono, S.Yamasaki, K.Kaneko and Y.Akiyama : Computer simulation study on monomeric and dimeric Human Prion Protein (Hu PrP)