1P077

SAAP 力場の開発：側鎖に回転自由度を持つアミノ酸の単一アミノ酸ポテンシャルの作成

○吉田 大介、政次 健志、岩岡 道夫（東海大・理・化）

我々は最近、既存の力場に変わる新しいタンパク質の力場（SAAP 力場）の作成に着手している [1]。これまでに、Gly、Ala、Pro、Aib、Tle、Val などのアミノ酸について SAAP 力場用パラメータを作成してきた。SAAP 力場のパラメータは単一アミノ酸の二面体角で定義されている。多くのアミノ酸の自由度は 4 次元ないしはそれ以上の自由度を持っているため、パラメータの作成に莫大な計算時間を必要とする。そこで、パラメータの作成に要する時間を短縮するために、アミノ酸の主鎖と側鎖を分離することを検討した。計算は、アミノ酸の主鎖部分の可変な二面体角を 15° ずつ回転させながら構造最適化とエネルギー計算を HF/6-31G+ レベルで行った。溶媒中のエネルギーは等密度分極連続体モデル（IPCM 法）を用いて HF/6-31+G* レベルで計算した。側鎖部分についても同様に計算した。別々に計算した主鎖と側鎖をつなぎ合わせ、静電相互作用、van der Waals 力、主鎖と側鎖のポテンシャルエネルギーからアミノ酸のポテンシャルエネルギーを計算した。今回、Val と Ser について、アミノ酸分子全体を用いて計算したときのポテンシャルマップと主鎖と側鎖を別々に計算する方法で得られたポテンシャルマップの比較を行い、側鎖分離手法の妥当性について検証した。

[1] 岩岡道夫：生物物理,44,64(2004)

D. Yosida, T. Masatsugu and M. Iwaoka : Development of single amino acid potentials for amino acids with rotational freedom on the side chain

1P079

HIV-1 protease と阻害剤を用いた in silico screening 法の評価

○野村 淳磨、櫻井 実（東工大 院・バイオ基盤センター）

in silico 的手法で受容体と薬剤との結合 affinity (ΔG) を正確に見積もることは創薬分野にとって必須であるが確立された手法はない。現在に至るまで HIV-1 protease (HIV-1 PR) は広く研究されており、X 線結晶構造など実験データが豊富であるため in silico screening 法の評価にはよい系である。本研究では、計算手法として分子動力学計算 (MD) と量子化学計算 (MO) を用いて 8 つの阻害剤と HIV-1 PR との相対的な ΔG を見積もった。まず半経験的 MO 計算を用いて ΔG を評価した。真空中で側鎖まで最適化し、COSMO 法 ($\epsilon=78$) を用いて一点計算した結果、実験値との相関係数は 0.90 であった。高い相関を得られたが直線がずれる点があるため、より良い相関を得るための改良法を熱力学 cycle (下図) を用いて考えた。評価したい ΔG は $\Delta G_5 = \Delta G_1 - \Delta G_2 - \Delta G_3 + \Delta G_4$ と書き下せる。ここで、この系は大きなタンパク質の中に小さな阻害剤が入っている系なので、タンパク質と複合体の溶媒和エネルギー (ΔG_2 , ΔG_4) は打ち消し合い、 $\Delta G_5 = \Delta G_1 - \Delta G_3$ を計算することで十分相対的な ΔG を見積もることができると考えた。 ΔG_1 に関しては MD の平均構造を用いて MM 計算もしくは、MO 計算を行い、 ΔG_3 には MO 計算を用いたときの結果を報告する。

J. Nomura, M. Sakurai : An evaluation method of in silico screening using HIV-1 protease and inhibitor.

1P078

Tsallis Dynamics の構造サンプリング性能の検証

○堀江 将¹、福田 育夫¹、中村 春木² (¹JBIC・生物情報解析研究センター、²阪大蛋白研)

生体高分子系を念頭にした物理・化学系の状態を、効率よくサンプリングすることを目的に、我々は、Tsallis dynamics (TD) の開発を行っている。TD は、Tsallis エントロピーを基礎にした MD で、ポテンシャルエネルギーと運動エネルギーの両方が幅広く分布する特徴を持っており、構造探索に優れている。

今回はまず、Boltzmann-Gibbs 分布を生成する通常の MD に比べて、TD がはるかに広く構造をサンプリングできることを、いくつかのペプチド系に適用した結果を元に報告する。

この結果は特定の Tsallis パラメータの下で得られたものだが、よりよいサンプリング条件についての知見を得るため、シミュレーションの結果得られるポテンシャルエネルギー分布と、Tsallis パラメータとの関係を調べた。その結果、分布の位置および範囲と、Tsallis パラメータとの間に定性的な関係を見出すことができた。この結果を用いれば、いくつかの Tsallis パラメータでのシミュレーション結果を基に、パラメータを微調整することで、さらによりよいサンプリングが可能になると考えられる。

ここで基になるいくつかのシミュレーションの Tsallis パラメータに関しては、これまでは試行錯誤的方法を用いて得たものが多かった。しかし、このような方法では、対象とする系が大きくなるにつれて、より信頼度の高い推測を得るまでの計算コストが飛躍的に増大することが予想される。そのため、よりスムーズな応用を目指した場合、Tsallis パラメータを効率的に設定できることが求められる。

そこで今回新たに、通常の MD をプレシミュレーションとして行い、そのエネルギー分布からの統計量をもとに理論的に、高効率なサンプリング結果が期待できる Tsallis パラメータを算出する方法を開発した。その結果について報告する。

M. Horie, I. Fukuda, and H. Nakamura : Investigation of structure sampling performance of Tsallis Dynamics

1P080

分子シミュレーションで探る蛋白質中性子非弾性散乱実験の可能性

○城地 保昌¹、北尾 彰朗¹、郷 信広^{2,3} (¹東大・分生研、²原研・NSRC、³奈良先端大)

蛋白質は、動くことにより生命活動に必要な機能を発揮する。蛋白質のダイナミクスは、その複雑なエネルギー地形によって生み出される。その研究手段としては、原子レベルで立体構造のダイナミクスを高解像度で追跡できる分子シミュレーションが有効である。分子シミュレーションは、近年コンピュータの能力が進歩するにつれ、急速にその信頼性を増し、蛋白質研究において重要な役割を担っている。

一方、蛋白質のダイナミクスを実験的に解析するには中性子散乱実験が有効である。中性子非弾性散乱実験は、広い (Q, ω) 領域での観測により、蛋白質の空間・時間相関運動を眺めることが出来る唯一の測定手段である。線源の強度が弱いことなどからこれまで積極的に用いられていないが、現在茨城県に建設が進められている J-PARC により、中性子散乱実験は、今後蛋白質研究において重要な役割を担っていくと考えられる。

本研究では、分子シミュレーションを用いて、蛋白質の中性子非弾性散乱実験の可能性を検討した。分子シミュレーションを用いると、その結果から直接中性子非弾性散乱データ $S(Q, \omega)$ を計算することが出来る。今回、さまざまな条件 (温度の違いや溶媒の有無など) で分子シミュレーションを実行することにより、蛋白質のエネルギー地形に由来する立体構造のダイナミクスが、中性子非弾性散乱実験でどのように観測されるか解析した。

年会当日は、(1) 蛋白質のエネルギー曲面中に存在する多数の準安定構造間をジャンプするダイナミクスや、(2) 蛋白質のダイナミクスに対する溶媒効果が、原子の自己相関運動の情報を与える非干渉性非弾性散乱データにどのように反映されるか議論する。また、蛋白質分子の協調的運動を観測するため、原子間の相互相関運動の情報を与える干渉性散乱データ解析の可能性についても議論したい。

Y. Joti, A. Kitao and N. Go : Molecular simulation study to examine the possibility of detecting protein dynamic structure by inelastic neutron scattering