2P045

球状蛋白質の構造量におけるカオスの性質の検出

○窪田 綏¹、土屋 尚² (¹Advanced Technology Institute、²明星大・情報・電子情報)

The present authors once reported[BBA:1079,73-78(1991)] that the sequences of the distance ρ of each C^α atom from the center of mass of a protein molecule, and the quantity called N_{14} which is defined as the number of C^α atoms within a sphere of 14Å radius with its center on each C^α atom show chaotic tendencies when these quantities for globular proteins are treated with the method by Grassberger and Procaccia in chaos theory. Specifically, for both ρ and N_{14} the correlation dimension D_2 turns out 4~7 and the embedding dimension 20. The results supported that the folding process of a protein molecule is governed by some deterministic mechanism since these quantities can be considered the structural quantities that reflect tertiary structures. Here we employ a different method to show that the sequences of ρ and N_{14} are chaotic rather than random to support our claim. Casdagli's RBF method requires to extract a portion of a certain length from the sequence to be studied as a predictor, and we could find the short-time predictability and the long-time unpredictability which are characteristic features of deterministic chaos when we applied the method to the sequences of the quantities of our interest for globular proteins. Furthermore, we were able to reconstruct a strange attractor by iterating the predictor that gives the same values for D_2 and the embedding dimension as those given for original sequences derived from native proteins.

Y.Kubota and T.Tsuchiya : Detection of Chaotic Aspects in Structural Quantities for Globular Proteins

2P047

アミノ酸置換に伴うタンパク質の動的構造の変化—ヒトリゾチーム変異体における基準振動解析—

○猿渡 茂¹、多田 美希子¹、輪湖 博² (¹北里大学・理・物理、²早稲田大学・社会科学)

ポストゲノム時代において大量に蓄積されつつあるタンパク質の立体構造から機能を調べていくには、タンパク質の動的構造の比較も重要になってくる。タンパク質のダイナミクスの計算機シミュレーションにおいて、基準振動解析は手軽に情報を得られる点で便利な解析法である。調和近似の範囲内という制限はあるものの定性的には分子動力学の結果とよい一致を示すことが知られ、また、求める物理量が解析的に書き下されるため、決められた手順に従ってさまざまなタンパク質についての結果を蓄積し、データベース(<http://promode.socs.waseda.ac.jp>)を構築するには適していると言える。ProModeには、PDBにおいて互いの配列相同性が50%以下で分子量が30k以下の代表的タンパク質約1500個のデータ(ほぼfamilyあたり1つ)が登録されているが、個々のアミノ酸置換がどのようにタンパク質の動的構造に影響するかは明らかではない。本研究では立体構造既知のヒトリゾチームのアミノ酸変異体約130種に関して基準振動解析を行い、動的構造の変化を調べた。その結果、置換部位でのゆらぎの変化は必ずしも大きくなく、ループ領域等の元々ゆらぎが大きい部位のゆらぎが大きく変化する傾向があることが見てとれた。

S. Endo, M. Tada, and H. Wako : The effects of amino-acid replacement on protein dynamics -Normal mode analyses on human lysozyme mutants-

2P046

WWドメインのフォールディング・シミュレーション

○佐藤 大介、寺田 透、中村 周吾、清水 謙多郎 (東大・院農・応生工)

WWドメインは、リガンド分子やジスフィルド結合の助けなしで、安定した3本の逆平行 β シート構造を形成することのできる40残基未満のミニ・タンパク質である。両末端近傍に保存されたトリプトファンを持つのが特徴で、プロリンを多く含むリガンドと結合することで、シグナル伝達に関与している。現在までに構造決定されているWWドメインのうち、peptidyl-prolyl cis/trans isomerase (Pin1)のフォールディング過程は2状態遷移であり、formin-binding protein (FBP)は、30番目のトリプトファンをアラニンに置換することによって、そのフォールディング過程を3状態遷移から2状態遷移へ調節可能であることが実験的に確かめられている。

本研究は、これらのWWドメインのフォールディング・シミュレーションを通して、配列上離れた残基同士による水素結合・疎水コア形成のメカニズムを、原子レベルで解明することを目的とする。具体的には、完全に伸展した構造を初期構造として、マルチカノニカル分子動力学計算を行い、フォールディング過程における構造分布の解析を行う。力場パラメータには、Simmerlingらによって改良が加えられたparm99を用い、溶媒効果はgeneralized Bornモデルを用いて計算した。現在までにFBPのW30A変異体、およびPin1の系についてそれぞれ130 nsの計算を完了し、700 Kから350 Kのエネルギー領域を覆うマルチカノニカルアンサンブルを得ている。また、FBPのW30A変異体、Pin1ともに、構造アンサンブル中に、ループ部を除いたNMR構造とのRMSDが約3.7 Åの構造を見出すことに成功している。年会では、立体構造分布の解析結果からフォールディング・パスウェイについて議論する予定である。

D.Satoh, T.Terada, S.Nakamura and K.Shimizu : Folding Simulation of a WW domain

2P048

尿素水溶液中における疎水効果増加の分子機構

○石塚 隆記¹、清水 青史²、寺田 透¹、中村 周吾¹、清水 謙多郎¹ (¹東大・院農・応生工、²The University of York)

尿素はタンパク質の変性剤として知られている。タンパク質の疎水コアの崩壊は、現在考えられている尿素水溶液中でのタンパク質の変性機構のうちの一つである。そのため、尿素的疎水効果に対する影響を解明することは、タンパク質の折り畳み状態の安定性を理解する上で重要である。疎水効果、すなわち疎水性物質の溶媒和自由エネルギーは、cavity生成自由エネルギーと溶質-溶媒間相互作用の和で表すことができる。尿素水溶液中では、純水に比べて、cavity生成の自由エネルギーコストは大きく、溶質-溶媒間相互作用は強くなることから、池口らによって確かめられている。そこで、本研究では、尿素によってcavity生成自由エネルギーが増加する分子機構の解明を目指す。尿素は水に含まれる氷様の構造を破壊することが知られている。ここでは、cavity生成自由エネルギーの増加と、氷様構造の破壊の関係を明らかにするために、純水と8.25Mの尿素水溶液について、等温等圧モンテカルロシミュレーションを行った。水分子3体間の距離と角度を計算することにより、氷様構造の存在確率を計算した結果、純水中に比べ尿素水溶液中では氷様構造が少なくなることが明らかになった。また、particle insertion法を用いてメタン分子の溶媒和自由エネルギーを計算した結果、純水中ではメタン分子の溶媒和自由エネルギーは2.16 kcal mol⁻¹であるのに対し、尿素水溶液中では2.86 kcal mol⁻¹となり、実験値に近い値が得られ、疎水効果が強められていることを確認した。更に、cavity size分布を計算した結果、水中に比べ尿素水溶液中では平均cavity sizeが小さくなることを確認した。本年会では、上記結果に基づいて、氷様構造の破壊とcavity生成自由エネルギー増加の関係を議論する予定である。

T. Ishizuka, S. Shimizu, T. Terada, S. Nakamura and K. Shimizu : Molecular mechanism of increase of the hydrophobic effect in aqueous urea solutions