2P053

球面調和関数に基づく基底関数による級数展開を用いた高速ドッキング予測法

○角越 和也¹、寺田 透²、中村 周吾²、清水 謙多郎^{1,2} (¹ 東大院・情報理工学系・コンピュータ科学、² 東大院・農・応用生命工学)

タンパク質のドッキング予測は現在高い注目を集めており、多くの計算手法が提案されている。近年では、精度、計算時間の両面である程度バランスのとれた、FFTを用いた rigid body model における6次元の配座空間の探索に基づく手法がよく用いられているが、大きなタンパク質での網羅的な探索を高精度に行うには、現状でも膨大な計算時間がかかり、更なる高速な手法が求められている。

そこで本研究では、相互作用エネルギーの評価に用いる関数を、球面調和関数と Legendre 多項式に基づく動径関数を基底関数として展開することを用いた、高速なドッキング予測法を提案する。本手法は、複合体の配座空間において一般にとり得るレンジが狭い、各タンパク質の重心間の距離を探索次元の1つとした高速相関計算を行うことが可能であり、従来のFFTを用いた手法にあった、Cartesian 空間における探索の無駄を削減できるという利点を持つ。また、従来の球面調和関数に基づく展開を用いる他の手法では、動径方向の基底関数を持っていないため、内側に入り組んだ表面を持つタンパク質への適用が困難であるという問題点や、動径方向の基底関数を持つてはいるが、その基底関数の性質により、動径方向に離れた場所において、関数の表現能力が著しく低下してしまい、大きなタンパク質への適用が困難であるといった問題点が指摘されていた。それに対し、本手法は、動径方向に離れた位置でもより良く関数を表現できる Legendre 多項式に基づく基底関数を用いることにより、従来の手法よりもシャープに関数を表現でき、また、ドメインのセル分割により、定義域が有限である Legendre 多項式を用いても、任意の大きさのタンパク質において、質の高いドッキング予測を行うことを可能とした。

本手法を実際のタンパク質に適用し、年会では、その精度、計算時間の評価について報告する予定である。

K. Sumikoshi, T. Terada, S. Nakamura and K. Shimizu : Fast Protein-Protein Docking Prediction Using Series Expansion in terms of Basis Functions Based on Spherical Harmonics

2P055

分子動力学シミュレーションによるヒト血清アルブミン-薬物結合部位の構造解析

○藤原 伸一、網崎 孝志 (鳥取大・医)

【目的】ヒト血清アルブミン(HSA)はアミノ酸585残基からなる血漿タンパクであり、HSAと薬物との結合は薬物の体内動態を決定する重要な要因となっている。HSA-薬物結合部位に関しては特に、Warfarinが結合する Site I が主要な結合部位であり、これまで、X線結晶構造解析などによりHSA-薬物結合に関する解析が行われてきた。本研究では、HSAの構造を分子・原子レベルでより詳細に解析するために高精度な分子動力学(MD)計算を実行し、HSAにおける薬物結合部位 Site I の構造的特徴に関する解析を試みた。

【方法】HSAのX線結晶構造データを Protein Data Bank(PDB)より入手した(PDB ID:1AO6)。系の構築およびMD計算にはそれぞれAMBER7のLEaP、sanderモジュールを用いた。力場はparm94力場を用いた。水分子については明示的に取り扱い、PME(Particle Mesh Ewald)法により周期境界条件におけるMD計算を実行した。トラジェクトリの解析にはAMBER7のptrajおよびcarnalモジュールを用いた。

【結果・考察】本MD計算において、一定時間を経過するとHSA分子全体のRMSDおよび回転半径がほぼ一定の値を示したことから、本シミュレーションは平衡状態に達したことが示された。平衡状態に達してからのトラジェクトリデータを用いて各残基のRMSF(Root mean square fluctuation)を算出したところ、薬物結合部位 Site I においては他の部位に比べてRMSFが小さかったことから、Site I の構造は比較的安定に保持されていることが示された。さらに、Site I における薬物結合において重要と考えられているアミノ酸残基の多くが小さいRMSFの値を示しており、これらのアミノ酸残基が Site I の構造の保持に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

S.Fujiwara and T.Amisaki : Structural analysis of drug binding site on human serum albumin by molecular dynamics simulations

2P054

Docking Simulation による圧拮抗仮説の検証 : 麻酔薬はタンパク質に結合し、加圧によりはずれる。

○磯貝 秀人、瀬戸 倫義、野坂 修一 (滋賀医大・麻酔)

【はじめに】麻酔の作用部位はタンパク質とする考えが近年有力になりつつある。いくつかのタンパク質で麻酔薬の結合部位とその結合状態の立体構造が報告されている。麻酔の圧拮抗現象は麻酔機構を説明する際に熱力学的な枠組みをもたらし、この熱力学的枠組みに基づき“圧拮抗がタンパク質への麻酔薬結合によって系の体積が増加し、圧拮抗は加圧により麻酔薬が結合部位からはずれることで説明できる”という仮説が提唱されている。Lysozyme (Lyz) はX線結晶構造解析からXe(麻酔薬)の結合部位が報告されている。さらに、高圧NMRにより2000 barの立体構造が明らかにされている。これらの知見をもとに、Xeとの複合体構造ならびに結合エネルギーを見積もることで、麻酔薬の結合に対する圧力効果から仮説を検証できることが期待できる。本研究の目的は、常圧・高圧下でのXe-Lyz複合体の構造と結合エネルギーをDocking Simulationを用いて予測し、麻酔薬の圧拮抗仮説を検証することである。【方法】計算科学ソフトウェアMOE 2003.02 (CCG, Canada)を用いた。Lyzの構造はProtein Data Bankに登録されている構造1GXV (30 bar), 1GXX (2000 bar)を用いた。得られた複合体構造に対応する全エネルギーを計算し、圧力効果を比較した。【結果】2カ所のXe結合部位(Lyz内部および基質結合部位領域)に着目したが、いずれの部位も結晶構造のXe結合部位の近傍に結合した。結合エネルギーで比較すると、基質結合部位領域では弱い圧感受性が見られ、仮説に矛盾しない結果となった。一方、Lyz内部の結合サイトでは加圧により複合体は安定化し、仮説に否定的な結果となった。詳細は現在検討中である。

H.Isogai, T.Seto and S.Nosaka : Verification of pressure reversal hypothesis by docking simulation -Anesthetics interact with protein, and squeeze out of it by pressure.

2P056

Beta2-microglobulin の部分ペプチドのシミュレーション—アミロイド形成の機構解明へ向けて—

○西野 正理¹、杉田 有治²、依田 隆夫³、岡本 祐幸^{4,5} (¹ 物材機構・計算センター・ICYS(併任)、² 東大・分生研、³ 長浜バイオ大・生命情報科学、⁴ 分子研・理論、⁵ 総研大・物理科学)

アミロイド線維の沈着は、アルツハイマー病をはじめ、いわゆるアミロイドーシスと呼ばれる病気に見られる現象であり、病気の直接の原因となっている可能性が指摘されている。したがって、アミロイドの形成機構を解明することはきわめて重要な問題となっている。これらの中で、透析アミロイドーシスは、長期的な人工透析患者にしばしばみられる疾患であり、 β_2 -microglobulin とよばれるたんぱく質が、アミロイド線維を形成することが明らかにされている。さらに、 β_2 -microglobulin を構成する各部分ペプチドに注目して、アミロイド線維形成に重要な役割を果たす部分の特定や、部分ペプチドのアミロイド形成のしやすさを

調べて、アミロイド形成の条件を明らかにしようとする研究がなされている。関連する最近の研究で、21-31、21-29、23-31という小さな部分からなるペプチドのアミロイド形成の可能性が調べられ、21-31、21-29にアミロイド形成がみられたという報告がなされた。我々は、この結果に注目して、シミュレーションの立場から、アミロイド形成に必要な条件を調べている。まず、はじめの試みとして、21-31、21-29、23-31の3種類のペプチドについて、水中でのモノマーをシミュレーションし、構造解析(DSSP解析)を行った。シミュレーションには、250Kから700Kの間で48ないし64レプリカを用いたレプリカ交換分子動力学法(REMD)を用い、Amber96の力場パラメータを採用した。ここでは、これらの結果について報告する。

M. Nishino, Y. Sugita, T. Yoda, and Y. Okamoto : Simulations of peptide fragments of beta2-microglobulin —towards the understanding of the mechanism of amyloid formations—