3P069

立体構造予測からタンパク質立体構造構築原理を探る

○千見寺 浄慈¹、藤埴 佳見²、朴 聖俊³、高田 彰二¹ (¹神戸大・理、²神戸大・自然科学、³東工大・総合理工)

タンパク質の(広い意味での)折り畳み機構の理解は90年以降大きく進展してきた。例えば、理想的なファネル状のエネルギーランドスケープをもつ「郷モデル」を用いて理論的にフォールディングの遷移状態を計算すると実験的に観測された遷移状態を定量的に再現できるという発見(これは、天然のタンパク質のエネルギーランドスケープはファネル状に近い形状をしている、ということを示している)や、フラグメントアセンブリ法の登場により新規立体構造の予測が可能になりつつあること、等が挙げられる。しかし、さらに深くタンパク質の立体構造構築原理を理解する為にはどのような物理化学的な力によってタンパク質のエネルギーランドスケープがファネル状になっているのか? という問題や、なぜフラグメントアセンブリ法を用いると立体構造が予測できるのか? といった問題をクリアにする必要があると思われる。本研究の目的は上記2つの問題に取り組み、タンパク質立体構造構築原理の理解を深めることである。我々はまず、「なぜフラグメントアセンブリ法がうまくいくのか?」という問題に取り組んだ。フラグメントアセンブリ法を用いて作られる三次構造の構造空間がどうなっているかを調べた結果、三次構造空間は局所構造バイアスによって制限されており、天然構造様の構造空間にバイアスがかかっていることが分かった。このことは、フラグメントアセンブリ法を用いると構造空間の制約から天然構造を見つけやすいということも意味している。また、それと同時にこれはファネル状のエネルギーランドスケープの由来は局所構造によってもたらされていることを示唆している。当日は詳細な計算方法とデータを報告する。

G.Chikenji, Y.Fujitsuka, S.J.Park and S.Takada : Understanding principles of protein structure from structure prediction

3P071

分子シャペロン環境を模したタンパク質構造探索法の研究: de novo 立体構造予測に向けて

○古田 忠臣、高田 彰二 (神戸大・理)

de novo タンパク質立体構造予測の方法として、現在の主流はフラグメントアセンブリ法である。そのフラグメントアセンブリ法において、(1)フラグメント選び、(2)構造サンプリング、(3)エネルギー関数最適化などの種々の手続きにおいて様々な問題点がある。本研究では、(2)構造サンプリングにおいて、シミュレーションの途中で、一旦ミスフォールドする(ローカルミニマムに落ちる)と、その状態からなかなか抜け出せないという問題に焦点を当てる。ミスフォールドを避ける方法として、疎水性相互作用を変化させるものや温度のスケジューリングを変化させるもの等様々な方法があるが、我々は、分子シャペロンを模して、シミュレーション途中でミスフォールドしてしまった構造のエネルギー的に安定でない部分を一度伸長した状態に戻すことを、シミュレーションに取り入れることにより、より上手くサンプリングできると考えた。よって、本研究の目的は、構造サンプリング、特にシミュレーテッドアニーリングにおいて、上手く分子シャペロンの環境を模倣し、ミスフォールドの問題を回避して、フォールディングさせることで、より正しい立体構造を予測することである。

今回の発表では、構造予測の困難な β シートを含むタンパク質であるProtein G、Cold Shock Proteinなどを例にして、我々独自のエネルギー関数SimFoldを用いたフラグメントアセンブリ法により、シミュレーテッドアニーリングの途中に、一定のもしくは振動するといった分子シャペロン環境的ポテンシャルを掛けサンプリングを行い、その効果により、クラスタリングした代表構造がいかに天然構造に近づいたかの種々の結果を示す予定である。

T.Furuta, S.Takada : Study of a protein structure sampling method simulating molecular chaperone toward the de novo structure prediction

3P070

タンパク質の de novo 立体構造予測: CASP6 における成功と失敗

○藤埴 佳見¹、千見寺 浄慈²、朴 聖俊^{2,3}、高田 彰二² (¹神戸大院・自然科学、²神戸大・理、³東工大・総合理工)

タンパク質の de novo 立体構造予測では、天然の構造がエネルギー的に最も低いと認識できるエネルギー関数と、構造空間の十分なサンプリングとが必要とされる。現在まで、我々は独自の粗視化モデルの構築を行ってきた。また、サンプリングの高速化等のため、既知局所構造を組み合わせて3次構造を構築するフラグメントアセンブリ法を導入した。さらに、構造探索においてエネルギー極小構造にとどまらないために、拡張アンサンブル法の一つであるマルチカノニカル法を採用している。

CASPは、タンパク質の立体構造予測法の進歩や現状を把握するための国際的な予測コンテストである。ここで、New Fold部門においての我々のグループ(ROKKO)の成功例と問題点を報告する。我々の手法では、得られた構造アンサンブルについてクラスタリングを行い、出現頻度の高い構造を予測構造とする。一般にクラスターサイズが大きいはど予測に成功している可能性が高いが、いくつかのターゲットでクラスターサイズが十分に大きくなった。また、現時点で公表されている実験構造と我々の予測構造を比較を行った。その結果、我々の手法の大きな問題点は、ベータシートを含むタンパク質がターゲットの場合、隣り合う β ストランド対が β ヘアピンを形成し、過剰に局所的なトポロジーの構造が出現することが分かった。

CASPにおいて明らかになった問題点について、現在エネルギー関数の改良を進めている。具体的には、 β ヘアピンおよび水素結合をしていないdiverging turnの特徴をタンパク質立体構造データベースから抽出し、新たなエネルギー関数項を構築している。この新しいエネルギー関数を用いて、幾つかのタンパク質に対して構造予測ベンチマークテストを行った結果についても報告する。

Y.Fujitsuka, G.Chikenji, S.J.Park, S.Takada : De novo protein structure prediction: Successes and failures in CASP6

3P072

格子モデルによるタンパク質二量体の安定性の解析

○中西 良樹¹、菊池 誠² (¹阪大理、²阪大サイバー)

生体内でのタンパク質の構造は他のタンパク質の影響を大きく受ける。典型的な例としてプリオンが凝集してアミロイドを形成することが知られている。このようなタンパク質間相互作用を考察するための第一段階として我々はもっとも単純な系である二量体を取り上げ、自由エネルギーランドスケープに基づく解析を行った。モデルとしては二次元格子上のHPモデルを用いた。計算に用いたのは13から20残基のタンパク質で単量体のnative状態は縮退しておらず、また二量体の最低エネルギー構造はnative構造が崩れて絡み合ったものとなっている。これらの系に対してモンテカルロシミュレーションを行い、二体の重心間距離をパラメータとする自由エネルギーランドスケープを求めた。格子には周期境界条件を適用し、自由エネルギーランドスケープの格子サイズに対する依存性を調べた。15残基のタンパク質についての低温での計算結果を下に示す。この図より、二量体が準安定となり、解離した状態とは自由エネルギーの山で隔てられていることが見て取れる。

K.Nakanishi and M.Kikuchi : Lattice model study on stability of protein dimer