3P077

補償溶質エクトインによるタンパク質第一水層の水分子滞在時間の増加

○優 乙石^{1,2}、長岡 正隆¹ (¹ 名大院情報科学、² 科学技術振興機構)

目的 エクトイン [1] は、耐塩性細菌が細胞内に蓄積する補償溶質の代表である。補償溶質は熱や塩からタンパク質の立体構造を保護する事が知られている [2]。我々は、不明な点の多いその作用機構解明を目的に、分子動力学 (MD) 法を用いて分子レベルの解析を行った。

方法 Chymotrypsin inhibitor 2 (CI2) をモデルタンパク質とし、エクトイン水溶液中と純水中で、全原子モデルを用いた時間 2ns の MD シミュレーションを、温度 300K および 370K にて実行した。

結果 解析の結果、エクトインは、タンパク質近傍の水和構造を本質的に変化させずに、これら水分子のバルク相への拡散 (図 1) を、大幅に低下させることが明らかになった [3]。タンパク質近傍の水分子の動的な安定化は、熱や塩などの環境ストレスから立体構造を保護する重要な分子レベルの要因と考えられる。

参考文献

- [1] E. A. Galinski, *Experientia* 49 (1993) 487.
- [2] P. H. Yancey, M. E. Clark, S. C. Hand, R. D. Bowlus, G. N. Somero, *Science* 217 (1982) 1214.
- [3] I. Yu, M. Nagaoka, *Chem. Phys. Lett.* 388 (2004) 316.

図1 (a):エクトイン水溶液中においてCI2の第一水層を形成する水分子。(b): 25ps経過後、バルク相へと拡散した水分子。

I. Yu, M. Nagaoka : Increase of water residence time in the first hydration layer of protein in aqueous solution with ectoine

3P079

タンパク質の折れ畳みに伴う水の並進エントロピーの増加

○原野 雄一、木下 正弘 (京大・エネルギー理工)

タンパク質はアミノ酸が1次元配列上にペプチド結合した天然の高分子であるが、生理的条件下でそれぞれ固有の立体構造へと自発的に折れ畳み、機能を発現する。この過程がどのような機構で起こるのかを理解することは、現代の分子生物学において極めて重要である。物理化学的観点からすれば、折れ畳みに伴うタンパク質の構造エントロピー損失は膨大であり、それに打ち勝つ因子が何であるかを解き明かすことが、タンパク質折れ畳み問題における主要なテーマとなる。従来の議論は、その折れ畳み因子として系の相互作用ポテンシャルに起因するものがほとんどであり、水溶液中ではタンパク質のような巨大分子の挙動が溶媒である水の熱運動に影響を受けるという観点が欠落していた。本研究では、タンパク質折れ畳みの強力な因子として、折れ畳みに伴う水の並進エントロピーの増加があることを指摘したい。我々は、統計力学に基づいて精密な溶媒和構造を得ることができる3次元積分方程式理論を原子レベルの詳細モデルに適用することによって、タンパク質の構造変化に伴う水の並進エントロピー変化を見積もった。native構造を含む様々なタンパク質の立体構造に関して、水の並進エントロピー比較した結果、native構造が最も水の並進エントロピーを稼ぐ構造になっていることを見いだした。しかも、折れ畳みに伴う水の並進エントロピー増大の大きさは、構造エントロピー損失に充分競合できるものである結果を得た。この水の並進エントロピー利得は生体内における自己組織化や秩序化など、一見エントロピー損失を伴う過程に大きく作用していると考えられる。この概念は生命を維持するための水の役割の一端として極めて重要な要素であると主張したい。

Y. Harano, M. Kinoshita : Large gain in translational entropy of water upon protein folding

3P078

分子動力学計算による水素結合場と低温 X 線結晶構造解析による結晶水の位置の相関

○横溝 剛¹、中迫 雅由¹、肥後 順一^{2,3} (¹ 慶應大・物理、² 東葉大・生命、³ JST, BIRD)

蛋白質の立体構造形成や機能発現は、水中で行われる。従って、蛋白質の様々な性質を理解するためには、蛋白質と水の相互作用、つまり蛋白質水和構造を解明することが必須である。これまで、計算や実験によって蛋白質水和構造の解明に向けた様々な研究が行われてきたが、特に、分子動力学 (MD) 計算と低温 X 線結晶構造解析によって、蛋白質周囲の水がバルク水とは異なった状態にあることが示されてきた。我々は、計算と実験両方の結果を比較することで、計算の妥当性と実験結果に対する新しい解釈を与えることに成功してきた。例えば、MD 計算の結果と誘電緩和測定結果の一致 (Yokomizo, S. Yagihara & Higo (2003)) や、MD 計算から得られた溶媒密度分布と構造解析から得られた結晶水の位置が一致した (Higo & Nakasako (2002)) ことなどである。前研究では、水の性質として水素結合に着目し、MD を用いて蛋白質周囲の水分子の水素結合形成確率を調べた。その結果、蛋白質周囲の水素結合形成確率がバルク水と比べて明らかに高いことがわかった。また、水と構造における溶媒密度分布や溶媒双極子場と相関していることも示された。

さらに今回、この水素結合形成確率の高い位置と低温 X 線結晶構造解析で得られた結晶水の位置を比べてみると、非常によく一致していることがわかった。結晶水が存在している位置での水素結合は、そうでない位置での水素結合よりも形成確率が高いということである。また、水分子が関与する水素結合には、水分子同士の間、水分子と蛋白質の極性原子との結合があるが、この両者の水素結合形成確率は、結晶水が存在する位置ではほとんど同じであった。これらのことから、構造解析から得られる結晶水は、蛋白質との水素結合だけでなく水分子同士の水素結合も含めた相互作用によって安定化されているといえる。

T. Yokomizo, M. Nakasako and J. Higo : On the correlation between hydrogen bond field by MD simulation and crystal water sites by cryogenic X-ray crystal structure analyses

3P080

蛋白質の水和熱力学: 3D-RISM 理論によるアプローチ

○今井 隆志¹、KOVALENKO Andriy²、平田 文男³ (¹ 立命館大・情報理工、² アルバート大・NINT、³ 分子研)

【序】蛋白質の熱力学量は、蛋白質と溶媒である水の間を反映する物理量であり、蛋白質の安定性やフォールディングを考える上での基礎を与える。熱力学量に関する実験はこれまでに数多くなされており、そのデータも蓄積されているが、理論的に熱力学量を求める方法はまだ確立していない。MD 等の分子シミュレーションは、蛋白質自身の構造やダイナミクスを調べる上では有力であるが、本質的に溶媒の完全なサンプリングを必要とする熱力学量の計算に応用するのは難しい。従来の熱力学量計算では、実験値に基づく経験的手法や溶媒を連続媒体と近似する方法が採用されてきたが、それらの方法では、分子としての水の働きを理解することにはつながらない。一方、水分子を統計力学的に扱う積分方程式理論は、熱力学量の分子描像を得るには最適な方法であるが、これまでは小分子のみを対象にしていた。最近、我々は、積分方程式理論において最も成功を収めている 3D-RISM 理論を初めて蛋白質に応用したのでその結果について報告する。

【方法】3D-RISM 理論を用いて、いくつかの代表的な蛋白質の部分モル体積と水和自由エネルギーを計算した。相互作用パラメータとして、蛋白質には Amber (parm99)、水には SPC/E を用いた。蛋白質の構造は PDB から得た。

【結果】3D-RISM 理論で求めた部分モル体積は、対応する実験値をほぼ完全に再現した。その計算に基づき部分モル体積における水和の寄与を取り出し、蛋白質のもつ幾何学的あるいは相互作用的な性質との関係を明らかにした。3D-RISM 理論で求めた水和自由エネルギー (ある構造における絶対値) は、実験値と直接比較することはできないが、蛋白質の性質に依存した特徴ある数値を示すことが分かった。

T. Imai, A. Kovalenko, and F. Hirata : Hydration thermodynamics of protein studied by the 3D-RISM theory