3P097

タンパク質構造トポロジー形成における局所安定構造の役割: 分子動力学シミュレーション

○古賀 信康¹、千見寺 浄慈²、高田 彰二² (¹神戸大院・自然科学、²神戸大・理)

タンパク質には、ある部分配列を切り出したときに、それ自身で天然様の構造を形成する局所安定構造が存在する。Protein G の C 末ヘアピン、Cellular retinoic acid binding protein I (CRABPI) の 3・4 番目のターンがその例である。このような局所安定構造は、折れたたみ時の構造空間を制限することで、熱安定性を高め、ミスフォールディングを減らし、折れたたみ効率を上昇させていると考えられる。しかしながら、タンパク質全ての部分が局所安定構造であるという訳ではない。例えば CRABPI の場合 7 つターンが存在するが、3・4 番目以外のターンは、その部分配列のみでは構造を形成することができない。これはタンパク質がその構造トポロジーを形成するとき、ある特定部位の局所安定構造が重要な役割を果たしているためと考えられる。本研究の目的は、特定部位における局所安定構造の役割を理解し、あるタンパク質の構造トポロジーを眺めたときに、どの部分がより局所的に安定な構造を形成する可能性があるかを予測することである。ところで、折れたたみ機構をよく再現するシミュレーションモデルとして、天然構造を形成するようにバイアスをかけた郷モデルがある。このモデルの局所相互作用は、全ての部分配列がそれ自身で構造を形成するように設計されている。そこで我々は局所安定構造の役割を調べるために、この郷モデルをある部分配列については局所相互作用がないように設計し、折れたたみシミュレーションを行う。まず CRABPI の 7 つのターンそれぞれ局所相互作用をなくした時の、折れたたみ機構を調べている。当日はこの結果と併せ、他のタンパク質について報告する予定である。さらにフォールディングエレメントと局所安定構造との関係についても議論する予定である

N.Koga, G.Chikenji and S.Takada : The role of locally stable structure of protein in forming structural topology:molecular dynamics simulation

3P099

分子動力学シミュレーションによる蛋白質の体積揺らぎ動力学

森 一樹、山田 豊、関 安孝、○曾田 邦嗣 (長岡技科大・生物系)

蛋白質の構造の揺らぎは、生理活性の発現に重要な役割を果たしていることが知られている。NMR 法 や圧縮率測定などにより、蛋白質立体構造の柔らかさについては多くの知見が得られているが、局所的な揺らぎの性質に関して得られている情報は少ない。本研究の目的は、分子動力学シミュレーションによって、蛋白質の体積揺らぎの動力学について詳細な描像を得ることである。【方法】 β -lactoglobulin, cytochrome c, lysozyme, myoglobin, ribonuclease A の 5 種の蛋白質について分子動力学シミュレーションを行い、各時刻における原子座標値から蛋白質の分子体積を計算した。各残基の占有体積は、分子体積を Laguerre Voronoi 法で分割して得た。体積揺らぎを周波数フィルターに通し、約 1THz の成分と、それより高周波の成分、低周波の成分をそれぞれ抽出した。体積揺らぎのパワースペクトルは、最大エントロピー法で推定した。【結果】 分子体積の平均値に対する体積揺らぎの大きさの割合は、5 種の蛋白質について (0.53, 0.49, 0.46, 0.53, 0.43) % であった。これは圧縮率の実験値から推定されている (0.46, 0.47, 0.43, 0.51, 0.38) % と同等である。何れの蛋白質でも、体積揺らぎのパワースペクトルは、低周波で大きく、周波数の増加と共に強度が減衰する傾向を示した。また、パワースペクトルは約 1THz の位置に小さなピークを持っていた。約 1THz を境界として、低周波成分は $1/f$ 、高周波成分は $1/f^2$ の傾きで減衰していた。各蛋白質を構成する残基の体積揺らぎの解析から、ピーク成分は互いに接触している残基間の体積揺らぎの相関に起因することを見出した。

K. Mori, Y. Yamada, Y. Seki and K. Soda : Volume Fluctuation Dynamics of Proteins by Molecular Dynamics Simulation

3P098

非干渉性弾性中性子散乱プロファイルと蛋白質ダイナミクスの相関

○徳久 淳師^{1,2}、城地 保昌⁴、上久保 裕生¹、中川 洋³、北尾 彰朗⁴、片岡 幹雄¹ (¹奈良先端大・物質、²原研・RGBF、³奈良先端大・情報、⁴東大・分生研)

蛋白質ダイナミクスはその機能発現に密接に関係している。我々はその動的構造の理解から蛋白質機能発現機構の解明を目指している。非干渉性弾性中性子散乱実験は蛋白質ダイナミクスの観測に広く用いられている。その散乱プロファイルの小角領域を直線近似(ガウス近似)することで、揺らぎ幅の平均値である平均二乗変位 (MSD) を見積もることが出来る。広角領域ではガウス近似の際の直線からのずれ(非ガウス性)が観測される。この振る舞いには、MSD よりも詳細な蛋白質ダイナミクスの情報が含まれている。非ガウス性の起源として、原子各々の MSD の違いを反映している動的不均一性と、運動の非調和性の 2 種類が考えられる。中川らは動的不均一性により、Doster らは非調和性により非ガウス性を説明したが、実験的には個々の分子の振る舞いを分離できない。そこで我々は BPTI の MD シミュレーションから、個々の原子の動的振る舞いを詳細に調べることで、非ガウス性の起源を解明しようと試みた。MD により得られたトラジェクトリより、原子各々の MSD を計算することから、動的不均一性のみの寄与を含んだ散乱関数が得られる。一方、同じトラジェクトリから直接、時間相関関数を計算すれば動的不均一性と非調和性の両方の寄与が含まれた散乱関数を得ることが出来る。これらの計算を 9 つの温度で行い、装置の分解能も考慮に入れた解析を行った。結果、装置のエネルギー分解能が低い場合、動的不均一性の寄与が支配的であり、分解能が上がるにつれ単一分子の非ガウス性が現れることが解った。さらに、残基毎の解析と主成分解析を行うことで、単一分子の非ガウス性は第 1 ～ 第 3 主成分モードのような、振幅の大きな非調和な運動が起源であることを明らかにした。

A.Tokuhisa,Y.Jochi,H.Kamikubo,H.Nakagawa,A.Kitao,M.Kataoka : Correlation of protein dynamics with the elastic incoherent neutron scattering profile.

3P100

分子動力学シミュレーションによる高圧 NMR 実験の理論的解析

○橋本 正典¹、笹井 理生² (¹名大院・人情、²名大院・情報科学・複雑系科学)

天然構造から逸脱した蛋白質の多様な構造を捉える方法として高圧 NMR 法が用いられている。高圧 NMR 法は、もともと存在する蛋白質の多様構造間の平衡を、加圧により部分モル体積の小さな方へシフトさせることによって、天然状態から逸脱した構造を観測可能とする方法であり、天然状態から変性状態までの広い構造空間の探索を可能とするものである。これまでに、複数の蛋白質について天然構造とは異なる構造、局所変性構造が発見されている。本研究では、ユビキチン蛋白質において高圧 NMR 実験の結果と、天然状態の構造を初期値とし高圧条件下で分子動力学シミュレーションを行って得られた構造との整合性を見る。サイトダイポールなど水和による影響、二次構造、 ϕ 、 ψ 回転角の変化、そして“蛋白質の部分モル体積は立体構造の崩れに応じて減少する”と言われる「体積原理」についても解析する。これら加圧下で安定化された構造の多くは、天然構造に比べ機能部位周辺で明らかな構造や運動性の変化が生じており、それらをシミュレーションで解析することにより蛋白質機能の解明への寄与を考えている。

M. Hashimoto and M. Sasai : Theoretical analysis of High pressure NMR experiment by molecular dynamics simulation