3P029

マルチカノニカル分子動力学法の改良によるペプチドの特定構造の効率的サンプリング

○伊藤 暁、岡本 祐幸 (名大院・理)

タンパク質のフォールディングや機能を考える上で、タンパク質を含む系の自由エネルギー地形を得ることは非常に重要であり、詳細な自由エネルギーを得るためには構造空間を広くサンプリングする必要がある。従来のカノニカルシミュレーションをタンパク質のような複雑な系に適用すると、系に多くのエネルギー極小状態が存在するために効率的な構造空間のサンプリングが困難である。そのような困難を解決するシミュレーション手法として、多くの拡張アンサンブル法が提案されている(総説としては [1] を参照)。

拡張アンサンブル法の1つであるマルチカノニカル分子動力学法は、エネルギー空間をランダムウォークすることでエネルギー極小状態に捕らわれることなく、幅広い構造空間のサンプリングを実現する方法であるが、特定の構造に関するサンプリングが困難であり、求める構造に関する情報を得ることが難しい。

本講演では、特定の構造に関するサンプリングを実現するために、最近我々が提案したマルチオーバーラップ分子動力学法 [2] とマルチカノニカル分子動力学法を組み合わせた新しいシミュレーション手法の提案をする。この方法により、幅広く構造空間を覆うとともに、特定の構造に重点を置いたサンプリングの実現が可能である。このことをこのシミュレーション手法を気相中の Met-enkephalin に適用した結果とともに示す。

[1] A. Mitsutake, Y. Sugita, and Y. Okamoto, Biopolymers (Peptide Science) **60**, 96 (2001)

[2] S. G. Itoh and Y. Okamoto, Chem. Phys. Lett. **400**, 308 (2004)

S. G. Itoh and Y. Okamoto : Efficient Sampling of Specific Conformations of Peptides with Generalized Multicanonical Molecular Dynamics Method

3P031

蛋白質の折り畳みにおける疎水クラスタの役割

○松本 博希¹、Ismail E. Rozi²、関 安孝¹、曾田 邦嗣¹ (¹長岡技科大・生物系、²Eijkman Inst. Molec. Biol)

疎水相互作用は、蛋白質の立体構造の安定化や、折り畳みの原動力として働く、重要な相互作用の一つである。我々はこれまでに、疎水相互作用によって、蛋白質の立体構造内部に埋まっている、疎水性アミノ酸残基に注目し、そのトポロジーや高次構造との関連について、統計的な解析を進めてきた。解析の結果、蛋白質内部では疎水性のアミノ酸残基が、疎水相互作用によって凝集することで、クラスタ状の集団を形成していることが明らかになった。我々は、この集団を疎水クラスタ (HydroPhobic Cluster : HPC) と定義した。本研究では、この HPC 残基が折り畳み過程において、どのような役割を果たすかを解析するため、HPC を構成するアミノ酸残基のみで作られた、擬ペプチドモデルを作成し、MD シミュレーションを行う事で、折り畳み過程における HPC 残基の寄与について、詳細な解析を行った。

その結果、(1) 疎水性のアミノ酸残基のみで構成される擬ペプチドは、MD 中の平均自乗半径、及び溶媒露出表面の時間平均が、Native 構造と同程度のコンパクトな構造をとることが明らかになった。また、(2) MD シミュレーションで生成される構造についてクラスタ解析、及び主成分分析を行ったが、天然状態と似たようなトポロジーを持つ構造集団を確認する事は出来なかった。このことは、HPC 残基が折り畳みの過程において、疎水相互作用により凝集する事で、蛋白質が探索すべき構造空間を減少させていると考えられる。但し、特定の立体構造 (天然構造) の安定化には、疎水相互作用だけでは不十分で、他の相互作用が協同的に働いていると予想される。ポスターでは、これら HPC の折り畳みへの寄与についての、詳細な議論だけでなく、天然構造形成に関与する疎水相互作用以外の相互作用についても議論を行う予定である。

H. Matsumoto, Ismail E. Rozi, Y. Seki and K. Soda : Role of Hydrophobic Clusters in Protein Folding

3P030

分子模擬計算法による蛋白質の非天然状態の水和構造解析

○宮本 平、関 安孝、曾田 邦嗣 (長岡技科大・生物系)

蛋白質の折り畳み (protein folding) 過程では、天然構造で分子内部に埋まっている非極性残基が、水に露出する状態が過渡的に実現されることが予想される。このような非天然状態では、近接する残基間の原子充填は稠密にはなり得ないので、空隙に水分子が捕捉された状態が生成・消滅を繰り返すことが予測される。そこで本研究では、このような折り畳み初期の素過程を近似的に再現するモデル系について MD シミュレーションを行い、溶媒水分子の挙動を調べた。

非天然構造中の局所構造のモデルとして、非極性残基をメタン分子に置き換え、メタン分子を四面体の頂点に配置した非極性集団を水中に置いた系を採り上げて模擬計算を行った。メタン間距離を内接球に水分子がほぼ 1 個入る長さである 700 pm (内接球の半径 = 143 pm) にとると、この内接球に入る水分子の平均滞在時間は 680 fs であった。これに対して、水のみ系では、同径の球に入る水分子の滞在時間は 470 fs であった。また球内の平均水分子数は 0.95 個であるのに対して、純水系では 0.39 個で、平均分子数を同じにするには半径を 192 pm にする必要があった。この結果は、四面体内部の水の分布がランダムではなく、水和水の安定構造が形成されることが示唆される。同様に、折り畳みの途上で起こる過程を再現するモデル系による脱水和の分子描像を明らかにするための解析も行っている。

蛋白質の折り畳み初期過程は、天然構造の分子鎖トポロジーを探索する試行錯誤的な過程を含む筈である。ポリペプチド鎖はどのようにしてトポロジー探索を行うのか、そこで水和水はどのような役割を果たすのか等について、様々なモデル系における水和水の挙動に関する解析の結果に基づいて考察する。

T. Miyamoto, Y. Seki, K. Soda : Analysis of the hydration structure of proteins in the non-native state by molecular dynamics simulation

3P032

S-S 結合欠損リゾチーム変異体の分子動力学 - シミュレーション結果の温度依存性

○水口 智貴¹、岡田 興昌²、瀬川 新一¹ (¹関学大・理工、²富士ゼロックス・光システム事業開発部)

ニワトリ卵白リゾチームは α 、 β という 2 つのドメイン構造からなり、4 本の S-S 結合を持つタンパク質である。これまで種々の S-S 結合欠損変異体の立体構造安定性を研究してきたが、1 本の S-S 結合を欠損させた 3SS リゾチーム変異体は、ほぼ天然タンパク質と同様の立体構造を保っている。しかし欠損した S-S 結合の位置に応じて特有の立体構造の揺らぎが実験的に観測されるので、それを分子動力学計算によって再現し、分子運動の詳細な解析を行うことが本研究の目的である。 β ドメインにある 2 本の S-S 結合のうちの一本を失った SS3 結合 (C64-C80) 欠損体と、SS4 結合 (C76-C94) 欠損体で、 β シート構造の安定性に大きな差が観測されるという実験事実注目して、2 つの変異体の分子動力学計算を行った。これまで 300K と 600K の計算を行ったが、600K でのシミュレーションは SS3 結合欠損体の β シート構造が SS4 結合欠損体に比べ、著しく不安定になるという結果を与えていた。これは実験と首尾一貫する結果であるが、600K では 1ns という短時間の間に、程度の差はあるものの変異体タンパク質は両者ともに無秩序構造となる。したがって今回は、その途中の 400K と 500K での計算を行った。1ns の計算を独立に数回行った結果 500K においても、どちらの変異体も天然類似の立体構造を保っており、全般に β ドメインの構造が大きく揺らいでいた。構造の揺らぎを主成分分析で解析すると第 1 主成分は Loop 領域での動きが大きく目立つため他の領域の揺らぎが隠れてしまっている。そこで第 2 主成分以降を見ていくと SS3 結合欠損体では β 1-2 鎖領域での協同的な動きが観測された。低い温度でも潜在的にはそれぞれの S-S 結合欠損体の特徴的な動きが観測された。

T. Mizuguchi, O. Okada, S. Segawa : Molecular Dynamics of lysozyme variants lacking a disulfide bridge, -Temperature dependence of molecular dynamics simulation