

課題名 (タイトル) :

蛋白質構造形成の分子シミュレーション

利用者氏名 : 依田隆夫

所属 : 和光研究所 基幹研究所 杉田理論生物化学研究室

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

多くの生命現象の特異性はそれに関与する蛋白質やその複合体の構造特異性によってもたらされる。よってこれらの構造形成の過程を明らかにすることは生体分子が担う機能についての理解を深める上でも意義深い。近年の計算機能力の向上とシミュレーション手法の改善により、小蛋白質の構造形成を分子シミュレーションによって研究することが可能になってきた。本研究は、小蛋白質を実際に折れ畳ませたシミュレーションのデータを詳細に解析することによってそのメカニズムの一端を明らかにすることと、また、シミュレーションによって生理的条件における蛋白質分子の振る舞いについての知見を得ることを目的とした。以下に述べる成果は戦略的創造研究推進事業 CREST 研究領域「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」研究課題「生体系の高精度計算に適した階層的量子化学計算システムの構築」におけるソフトウェア開発に関連しており、一部は当該プロジェクトの一環として実施された。

我々は HP36 と呼ばれる小蛋白質の水を陽に含む MUCAREM シミュレーションデータを詳細に解析し、この小蛋白質の折れ畳みがどのような段階を経て起こるのかを解明した。この小蛋白質はわずか 36 個のアミノ酸残基からなるが、疎水コアを伴う立体構造へ自発的に折れ畳まれる。我々のシミュレーションは系に溶媒の水が陽に含まれるため、折れ畳みにおける疎水コア等の脱水和に関する知見を得ることができた。その際、3つの α -ヘリックスの内2つめと3つめの間であり、天然構造でも部分的に溶媒に露出しているターン領域の側鎖の脱水和が、疎水コアを構成している3つのフェニルアラニン側鎖の脱水和よりも先に起こることが観察された。

2. 具体的な利用内容、計算方法

計算は全て分子動力学シミュレーションである。一部では拡張アンサンブル法の一つであるレプリカ交換法 (REM) やマルチカノニカルレプリカ交換法 (MUCAREM) を活用した。

3. 結果

上に述べた計算は純水中の小蛋白質のシミュレーションだが、実際の蛋白質分子はイオンを含む溶媒中にある。そこで、塩化物イオンとカリウムイオンの水溶液中で同様のシミュレーションを行い、結果を比較した。結果、0.2 M KCl、室温において安定な天然類似構造が形成された。タンパク質分子内の塩橋の数が、特に高温条件においてイオン濃度に顕著に依存することが示された。また、我々は哺乳類が持つ抗菌ペプチドであるデイフェンシンが負電荷を帯びた脂質二重膜に吸着する過程をシミュレーションによって研究した。この研究は今のところ予備的な段階に留まっているが、膜への吸着によって蛋白質の構造揺らぎが小さくなる様子が観察された。

4. まとめ、および今後の計画・展望

これまでの研究により、小蛋白質 HP36 の折れ畳み過程をほぼつかむことが出来たと考えている。今後は溶媒の種類が及ぼす影響についての研究をさらに進める。また、HP36 は自発的に折れ畳まれる蛋白質としては最小のもの一つであり、今後行われる (より大きな) 蛋白質の折れ畳みシミュレーションの条件検討を目的とするベンチマークのための系として有望である。折れ畳みシミュレーションのための MUCAREM の最適な条件設定を探りたい。また、溶媒にイオンを添加すると高温における非天然塩橋形成数が著しく減少することが示された。MUCAREM は構造空間の探索効率向上のために高温を利用する手法で

平成 22 年度 RICC 利用報告書

ある。生理的条件に近い濃度の塩を添加することによって非天然塩橋形成が減少し、結果、さらに効率の良い折れ畳みシミュレーションが実現される可能性があると考えられる。

5. これまで利用した状況（どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか）、継続して利用する際に行う具体的な内容

小蛋白質の構造形成を分子シミュレーションによって研究することが可能になった。上述の結果は、過去に行われた実験的研究と（定性的には）合っている。しかし実験結果と定量的に一致する結果が得られるまでには至っていないためこれまでの研究を継続したい。同時に、整理活性を持つ（上述のディフェンシンのような）ペプチドの機能に関わる研究を進めたい。

平成 22 年度 RICC 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

T.Yoda, Y.Sugita, & Y.Okamoto, 'Hydrophobic core formation and dehydration in protein folding studied by generalized-ensemble simulations', Biophys. J. 99 (5), 1637-1644 (2010) (2010 年 9 月 8 日)

【国際会議、学会などでの口頭発表】

依田隆夫 「分子シミュレーションで見る小蛋白質の折れ畳み」, 領域 12, 領域 11 合同シンポジウム「揺らぎがきめる生体分子の構造形成と機能発現」日本物理学会 2010 年秋季大会, 2010 年 9 月 23 日, 大阪府立大学中百舌鳥キャンパス