

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*, **

理研での所属研究室名 :

*和光研究所 基幹研究所 杉田理論生物化学研究室

**長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部

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

タンパク質分子はリボソームで合成され、しかるべき場所へ輸送された後、多くの場合、機能を発揮する立体構造へ自ら折れ畳まれる。また、機能を発揮するためにリガンドとの相互作用などによって構造変化することもある。従って、タンパク質分子の立体構造形成/構造変化を詳しく説明することは生命現象の理解に役立つと考えられる。

近年の計算機性能の向上およびシミュレーション技術の発展により、従来は不可能であった大規模なシミュレーションが可能になってきている。これはタンパク質の大規模な構造変化をシミュレーションによってとらえる好機が到来していることを意味する。

我々は最近、構造空間の効率的な探索を実現する拡張アンサンブル法の一つであるマルチカノニカルレプリカ交換法 (MUCAREM) によって、3つの α -ヘリックスを持つ小タンパク質 HP36 の折れ畳みシミュレーションに成功した。このタンパク質は分子量が小さく、折れ畳みも速いため、より大きなタンパク質の折れ畳みシミュレーションの実行方法を検討するためのテスト系としても魅力的である。そこで昨年度に引き続き、折れ畳みシミュレーションに対する溶媒条件の影響について検討した。

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。主に拡張アンサンブル法の一つである MUCAREM を使用した。

3. 結果

(1)純水中、(2)0.2 M KCl 中の HP36 の折れ畳みシミュレーションの結果を詳しく比較した。そのために(2)のシミュレーションを延長し、合計 4.29 μ 秒のデータを解析した。X 線構造に対する RMSD の最小値は、(1)では 1.1 Å, (2)では 1.0 Å であり、似通っていた。しかし天然類似構造は(2)においてより安定であった。

シミュレーションで得られた構造分布 (300 K, 350 K) を詳細に検討したところ、(1)の条件で観察された天然類似構造において疎水コアの形成度合いが(2)よりも低いことが明らかとなった。また、この相違が折れ畳みの途中段階における分子内静電相互作用の違い (溶媒による遮蔽が(2)でより顕著) によることを強く示唆する解析結果を得た。

4. まとめ

塩の添加がタンパク質の折れ畳みに影響を及ぼすことは多くの実験により以前から知られている。今回、分子シミュレーションによって溶媒中の塩濃度の違いによる折れ畳みの各段階における立体構造の分布の差異を詳細に分析した。意外なことに完全にアンフォールドした状態ではなく、折れ畳みの中間段階において大きな差異が見いだされた。これについての論文を現在投稿準備中である。

5. 今後の計画・展望

今回、純水中および 0.2 M KCl 中で、主鎖構造が天然構造にそっくりでありながら疎水コアの構造が非天然なコンフォーマーがシミュレーション中に見いだされた。おりしもドライモルテングロビュールと呼ばれる中間体の存在が注目を集めている。HP36 のシミュレーションで観察された

天然類似構造の性質は、ドライモルテングロビュールのそれに近い。よって HP36 をテスト系として引き続き用いることにより、天然状態のすぐ近傍を効率よく探索する方法論を確立することができる。と期待される。

6. RICC の継続利用を希望の場合は、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）や、継続して利用する際に行う具体的な内容
当初計画していたディフェンシンのシミュレーションは予備的な計算までしか進まなかった。抗菌ペプチドの機能を構造形成の観点で研究することは世界的にほとんど行われていない。ディフェンシンに特徴的なジスルフィド結合パターンの意義を解明することを目指して計算を進めたい。

平成 23 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】

依田隆夫, 杉田有治, 岡本祐幸 「疎水コアと α -ヘリックスを含む小蛋白質のフォールディングシミュレーション」, 生物物理 (日本生物物理学会誌), 52 (1), 022-023 (2012)

(文字数制限が大変厳しく、文中に RICC 利用を明示できませんでした。)

【その他】

(学会でのポスター発表)

依田隆夫¹, 杉田有治², 岡本祐幸³ (¹長浜バイオ大, ²理研, ³名大院・理)、「溶媒中の塩濃度が蛋白質折れ畳みシミュレーションに及ぼす影響」(”Effect of Salt Concentration on Protein Folding Simulations”), 第 11 回に本蛋白質科学会年会、2011 年 6 月 9 日、大阪府吹田市 ホテル阪急エキスポパーク