

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 杉田理論分子科学研究室

計算科学研究機構 粒子系生物物理研究チーム

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

蛋白質分子の折れ畳み問題を始めとする生体分子構造形成機構に関する計算化学的研究は、方法論および計算機能力の急速な発展により新しい局面を迎えている。実験条件により近い条件下での生体分子の振る舞いを計算機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ており、このことが同時に (生体分子用の) ポテンシャルエネルギー関数 (力場) 等の改良を促している。

本年度、我々は蛋白質折れ畳みシミュレーションに対する溶媒中の塩の効果を昨年度に引き続き研究した。また、抗菌ペプチド ディフェンシンの立体構造を探索するシミュレーションを行った。

2. 結果

昨年度に引き続き、小蛋白質 HP36 の陽溶媒中の折れ畳みシミュレーションにおいて (溶媒中の) 塩濃度がシミュレーション結果に及ぼした影響について解析を進めた。結果、純水中で2本の非天然塩橋が HP36 分子の折れ畳みの最終段階を妨げ、天然類似構造でありながら疎水コアが溶媒に対して部分的に露出した構造に留まらせる可能性が示唆された。つまり、低濃度の塩の添加によってこの塩橋の形成確率が下がると、折れ畳みを助けることとなる。さらに、変性状態における小蛋白質分子の塩橋形成の温度依存性についても検討した。

また、抗菌ペプチドであるディフェンシンとその変異体の立体構造の探索を、レプリカ交換分子動力学 (REMD) 法により実施している。CHARMM22 + CMAP 力場を使用し、計算量低

減のために陰溶媒を使用している。分子モデルの構築と高温分子動力学計算に基づく初期構造の選定を行い、レプリカ数 = 16 として REMD を実施した (計算は継続中)。

3. まとめ

特異的な非局所的非天然塩橋が蛋白質の変性状態の安定性や折れ畳みに影響を及ぼすことは実験的に知られていた。今回の結果により、2状態で折れ畳まれる蛋白質の天然類似構造で形成される特異的な非局所的非天然塩橋が折れ畳みに影響を及ぼすことが示された。

4. 今後の計画・展望

2. で述べた抗菌ペプチドの計算は終了していないが、近日中にデータ解析を開始する予定である。また、最近発表された新しい CHARMM 力場を使用してより大規模な計算を実施し、実験データとの整合性の高いデータを得ることを計画している。同時に、力場選択の影響について検討したい。

5. 利用がなかった場合の理由

小蛋白質のシミュレーションに関しては、今回、データ解析のみの実施であった。これは手元の環境で実施した。また、抗菌ペプチドのシミュレーションを実施したが、これまでのところ手元の設備にて行っている。これは、計算条件や実施方法の検討の作業の容易さを重視したためである。上述したように、今後、より大規模な計算を計画しており、2013 年度に実施したい。

平成 24 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】**

Yuji Sugita, Naoyuki Miyashita, Pai-Chi Li, Takao Yoda, and Yuko Okamoto, 'Recent applications of replica-exchange molecular dynamics simulations of biomolecules', *Curr. Phys. Chem.* 2 (4), 401-412 (2012 年 12 月)

**【国際会議、学会などでの口頭発表】**

Takao Yoda, "Folding a Mini-Protein by Generalized-Ensemble Simulations", V Japan-Russia International Workshop MSSMBS'12 "Molecular Simulation Studies in Material and Biological Science", 2012 年 9 月、ロシア Dubna, International Conference Hall, Joint Institute for Nuclear Research.

**【その他】**

(学会におけるポスター発表)

依田隆夫, 杉田有治, 岡本祐幸, 「非天然塩橋形成が小蛋白質の疎水コア形成に及ぼす影響」("Effect of nonnative salt-bridges on hydrophobic core formation of a miniprotein"), 第 12 回日本蛋白質科学会年会, 2012 年 6 月, 名古屋国際会議場