

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

所属研究室名 : 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

蛋白質は生体において分子間の多様な相互作用によってその生理的な機能を発揮している。その立体構造やダイナミクスが蛋白質の機能を理解するためのキーとなることがしばしばである。蛋白質分子の取り得る構造は環境要因 (温度、圧力、pH など) により左右され、結果的に機能も影響を受ける。故に、環境要因が蛋白質の構造形成に及ぼす影響を理解することは重要である。このことについては実験的、理論的な長い研究の蓄積があるが、ソフトウェアや計算機の性能向上によってシミュレーションによる直接観察が可能となってきた。例えば、我々は最近、生理的濃度の塩のイオンの存在が小蛋白質の折れ畳みに及ぼす影響をシミュレーションによって示し、報告した (Yoda et al., *Proteins* (2014))。

今回、抗菌ペプチド cryptdin-4 (Crp-4) の、脂質二重層膜近傍の環境における立体構造分布をレプリカ交換分子動力学法により探索した。Crp-4 はほ乳類が持つ代表的な抗菌ペプチドであるディフェンシンの一つであり、マウスの小腸で発現する。3本のジスルフィド結合によってベータシートを含む立体構造が安定化されているが、実は、抗菌活性そのものにはこの構造の安定性は必須ではなく、構造揺らぎの存在が重要であることを示唆する実験的な知見が複数存在する。

2. 具体的な利用内容、計算方法

温度を交換するレプリカ交換分子動力学 (REMD) シミュレーションを、Crp-4 の野生型と複数のジスルフィド欠損バリエーションについて実施した。CHARMM36 力場を採用し、計算量低減のために陰溶媒を使用した。

3. 結果

シミュレーションで得られた構造アンサンブルに対して (立体構造の) クラスタ解析を行い、溶液中における野生型と変異型の Crp-4 の構造の多様性を評価した。得られた結果を Maemoto らによる実験結果 (各変異型の抗菌活性測定) と比較したところ、野生型よりも高い抗菌活性を (実験で) 示した変異型は、(シミュレーションでは) より高い構造多様性を持つこと、すなわちより大きな構造揺らぎを示すことが示唆された。

4. 今後の計画・展望

今回の予備的な計算で、シミュレーション結果と実験データとの間に定性的な相関が認められた。しかし詳細に検討すると、陰溶媒の使用に由来すると思われる不一致も見られるため、陽溶媒を用いた計算を今後実施する計画である。

5. 利用がなかった場合の理由

使用した (既存の) ソフトウェアの、RICC システム上で稼働可能な実行形式を用意することが難しいことが分かったため、ここまでの予備的な計算は手元の計算機環境により行った。次年度は理研で開発中のソフトウェアを使用する計画であり、これを RICC システムで実行したい。

平成 25 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】

Takao Yoda, Yuji Sugita, and Yuko Okamoto, *Proteins* (2014) in press.