

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 : 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

<p>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</p> <p>タンパク質は、一次構造（配列）に応じた特有の立体構造が形成（折れ畳み）を持ち、結果、そのタンパク質に特有の機能を発揮する。</p> <p>我々はこれまで、マルチカノニカルレプリカ交換法などの手法を用いてタンパク質折れ畳み現象に関する研究を行ってきた。特に、溶媒中のイオンの存在が折れ畳みシミュレーションに及ぼす影響に関する研究を最近報告した。</p> <p>同手法を初めとする拡張アンサンブル法は天然変性タンパク質などの構造揺らぎの大きい分子の構造探索に特に適している。そうした応用の一つとして抗菌ペプチドである cryptdin-4 (Crp4) と変異体の立体構造探索を行っている。</p> <p>Crp4 はディフェンシンと呼ばれる抗菌ペプチドの一つで、ファミリー内でよく保存された3つのジスルフィド結合を持つ。6つのシステインを全て置換した変異体が、天然構造を安定に保てないにもかかわらず活性を持つことが実験的に知られている。この分子が活性を持つメカニズムを解明するために、以下に述べる計算を行った。</p>	<p>3. 結果</p> <p>レプリカ交換分子動力学シミュレーションで得られたデータを分析した結果、1つのジスルフィド結合を欠損させた C6A+C21A 変異体以外の6つの変異体では天然構造が不安定であることが示された。これは過去に報告された実験と一致している。</p> <p>また、外部電場存在下で、ジスルフィド結合全欠損変位型を含む複数の変位型において、疎水的な側鎖の（野生型を上回る）偏在が起こることが示唆された。興味深いことにこの偏在の度合いは、分子の揺らぎの大きさ（ジスルフィド結合の少なさ）との相関は小さく、実験で得られている抗菌活性の報告との相関が見られた。</p>
<p>2. 具体的な利用内容、計算方法</p> <p>昨年度に引き続き、野生型と一部または全てのジスルフィド結合を欠損させた計7種類の変異体の立体構造探索をレプリカ交換分子動力学法により行った。CHARMM c36 力場と陰溶媒モデルを使用し、また、負に帯電した細胞膜近傍の水相の環境に似せるために、一定の外部電場をかけた（外部電場無しのシミュレーションを行った）。最終的に各変異体につき 16 レプリカ×460 ns のシミュレーションデータを得た（野生型のシミュレーションも行った。また、外部電場無しのシミュレーションの長さは 16 レプリカ×240 ns）。</p>	<p>4. まとめ</p> <p>疎水残基の偏在は、脂質二重層との相互作用に影響し得る。ジスルフィド結合欠損変異体の活性のメカニズムの解明につながると期待される。</p> <p>5. 今後の計画・展望</p> <p>水と脂質を陽に取り扱うことにより、Crp4 とその変異体が負に帯電している膜と相互作用する様式を分子動力学法により観察したい。</p>

平成 26 年度 RICC 利用研究成果リスト

【国際会議、学会などでの口頭発表】

○ Takao Yoda, “Simulation Study on Conformations of Small Peptides.”, Dushanbe Symposium on Computational Materials and Biological Sciences 2014, S.U. Umarov Physical-Technical Institute of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan., Dushanbe, Republic of Tajikistan. (2014 年 9 月 24 日)

【その他】

○ 依田隆夫, 辻敏之, 杉田有治, 「抗菌ペプチド Cryptdin-4 ジスルフィド結合変異体の分子動力学シミュレーション」第14回日本蛋白質科学会年会, 2014年6月27日, 神奈川県横浜市 ワークピア横浜/横浜産貿ホール マリネリア.