

B269

電子顕微鏡3次元像と原子モデル間のDocking問題:
分子動力学法を用いた解決を目指して

○野田 和弘、安永 卓生 (九工大・情報工・生物)

現在、電子顕微鏡から中・低分解能のタンパク質3次元像を得ることは比較的容易である。しかし、中・低分解能の3次元画像は、アミノ酸レベルの議論を行うことが困難である。もちろん高分解能像を得る努力は必要である。一方で中・低分解能像を用いて、アミノ酸レベルの議論をする事は、電子顕微鏡のもつ能力(構造解析の迅速性、生理的条件に近い条件での構造解析)を生かすためにも重要である。これまでもX線結晶解析法などにより獲得した原子モデルの助けを借りて、像の解釈を行う等の方法がとられてきた。しかし、他の研究(生化学や分子生物学、遺伝子工学、タンパク質工学)等との連携を十分にとるに至っていない。これは、中・低分解能像を使った原子モデル構築が困難な為である。我々はそこで分子動力学法を用い、電子顕微鏡3次元像(電位マップ)とX線結晶解析等で得られた既知の原子モデルとをDockingすることを解決する新奇のアルゴリズムとして空間制限分子動力学法(Spatially-Restricted Molecular Dynamics(以下SRMD))を開発した。これはタンパク質の分子動力学を行う際、次式で与えられる外力 $F_{ext}(x,y,z) = (-\nabla) \cdot (-\rho(x,y,z))$ を加えタンパク質の存在し得る空間を制限するものである($\rho(x,y,z)$ がタンパク質の3D電位分布)。今回の報告ではその汎用性を確認するため、様々なタンパク質に対してSRMDアルゴリズムを適用し、その変化の過程を出力されたデータで追った。元々はほぼ同じ構造の電位マップ(〜10 Å分解能)と原子モデルをあらかじめ平行移動・回転移動したものをを用いた場合、r.m.sが3-5 Å程度にまで収束した。異なる構造をもつものでは、ローカルミニマに補足される場合があり、アルゴリズムの改良が必要であることが分かった。本会では、Docking問題の解決へ向けた取り組みの進展状況について報告する。

K.Noda and T.Yasunaga : Docking problem between 3-dimensional electron microscopic image and atomic model: An approach to solution by molecular dynamics analysis

B271

レプリカ交換モンテカルロ法と拡散理論によるリボヌクレアーゼAのCペプチドの解析

○光武 亜代理¹、La Penna Giovanni²、升屋 正人³、岡本 祐幸⁴ (¹慶大理工、²Institute for Macromolecular Studies、³鹿児島大学、⁴分子研・総研大)

拡張アンサンブルモンテカルロシミュレーションは系の統計平均をとるのに適した手法である。本研究では、ポリマーの分野で知られる拡散理論を用いることによりシミュレーションから得られた統計平均から動的な特徴を得ることを行った。

系としては、リボヌクレアーゼAのフラグメントである13残基のCペプチドを用いた。溶媒効果としてはASAを用いた。拡張アンサンブル法としてレプリカ交換法を用いてシミュレーションを行った。得られたデータをSmoluchowskiの拡散方程式を用いて解析し、解析結果を実験で測定されたH-NOESY NMRクロスピークと比較した。本発表では、この手法について述べ、拡張アンサンブル法で得られた結果と、拡散理論によって得られた結果について述べる。

A. Mitsutake, G. La Penna, and Y. Okamoto : Analysis of C-peptide of ribonuclease A studied by replica-exchange Monte Carlo method and diffusion theory

B270

蛋白質フォールディングのダイナミクス: 主成分空間におけるエルゴード性

○松永 康佑¹、小松崎 民樹² (¹神戸大院・自然科学、²神戸大・理・地球惑星)

現在、天然に存在する(小型)タンパク質の多くは、天然構造へエネルギー的バイアスが掛かったファネル(漏斗)型ランドスケープを有し、変性状態から天然状態へ至る過程はある反応座標(native contact数(Q値)が頻繁に用いられる)に沿ったマルコフ的拡散過程であると考えられている。しかしながら、残基(サイト)対の数は同じでも全く異なる残基(サイト)対が同数形成されている場合を区別できないし、Qを1次元の反応座標と見做してよいためにはQ以外のすべての自由度が早く緩和するという前提の下で本来成立するものであり、その前提自体、自明ではない。実際、Qに基づいて得られる、ファネル地形上の確率過程的な通常の拡散描像はどれくらいタンパク質フォールディングのダイナミクスの本質を反映しているのであろうか。本研究では「どの程度時間経過すれば、運動量空間におけるエルゴード性が成り立っているのか」を調べるために、Thirumalai, Kirkpatrickらにより開発されたergodic measureと主成分解析を、Honeycutt-Thirumalaiらの46ピーズモデル(BLNと呼ぶ)とGo-like BLNモデルの各温度(温度制御には能勢-Hoover法を採用)におけるダイナミクスに対し適用し解析した。ポスター発表では、各モデルが有するエネルギーランドスケープの違いやピーズの化学的性質、主成分上のダイナミクスという観点から、様々な温度において、エルゴード性が如何に変化していくか、詳細に議論する予定である。

Y.Matsunaga, T.Komatsuzaki : Protein folding dynamics: ergodic behavior in principal component space

B272

静電相互作用を除いたMD法によるSH3domainの水中でのUnfoldingシミュレーション

○三友 大輔^{1,2}、丸山 慶一郎^{1,2}、肥後 順一^{1,2} (¹東薬・生命・分子、²JST, BIRD)

我々は立体構造が形成される上で重要な箇所(=φ値が高い)は、水素結合やその他の静電相互作用など関係なく、単純にtopologyのみによって決まるのではないかと考え、57残基のSH3 domainについて静電相互作用をいっさい考慮しないという条件の下でUnfoldingシミュレーションを行い、検証を行った。力場は、(静電相互作用を除いた)Amber Parm96を使用した。また、水分子もあらわに計算に含めた(静電相互作用抜き)。シミュレーション(300K)の間にサンプリングされた構造について主成分分析を行い、transition state付近と思われる構造を多数選び出し、解析を行った。その結果、静電相互作用をいっさい考慮しなくても、φ値の高い領域の構造はかなり保存されていることがわかった。

D.Mitomo, K.Maruyama, J.Higo : Molecular dynamics of a SH3 domain in Water: Unfolding except for electrostatic interaction