

4P094

単一アミノ酸ポテンシャル力場 (SAAP 力場) の開発と評価 : 既存の分子力場との比較

(東海大・理) ○出立 兼一、下里 卓、峯崎 俊哉、岩岡 道夫

[背景と目的]

プロテオーム解析やゲノム創薬に代表されるポストゲノム研究では、タンパク質の立体構造や機能を原子レベルで明らかにするシミュレーション技術が必要とされている。現在、信頼性の高い古典分子力場として、AMBER、CHARMMなどが広く用いられている。これらの力場はタンパク質の立体構造や folding 過程を再現できるように長年にわたり改良されてきた。しかし、分子シミュレーションを用いて実験データを再現することは、計算機が高速化した現在においても困難である。これは言い換えれば、分子シミュレーションの精度は力場に大きく依存すると言える。そこで我々は、既存の分子力場とは異なる発想の下に、単一アミノ酸ポテンシャル力場 (Single Amino Acid Potential (SAAP)力場) の開発を進めている。SAAP 力場はタンパク質の構成単位である単一アミノ酸の水中におけるポテンシャルエネルギー面が、タンパク質中に存在するアミノ酸の統計的な構造をほぼ完全に再現している点 [1,2] に注目して構成されている。これに基づけば、理論上は SAAP 力場を用いてタンパク質の安定構造を探索すると、そのタンパク質は速やかに fold 構造に到達すると予想できる。そこで SAAP 力場の具体的な関数として以下の式(1)を考案した。

$$E^{\text{TOTAL}} = E^{\text{SAAP}} + E^{\text{ES}} + E^{\text{LJ}} + E^{\text{OTHERS}} \quad (1)$$

式(1)ではタンパク質の全ポテンシャルエネルギー (E^{TOTAL}) を各アミノ酸に基づくポテンシャル (E^{SAAP}) と、アミノ酸間の静電及びファンデルワールス相互作用 (E^{ES} , E^{LJ})、及びその他の高次の相互作用 (E^{OTHERS}) に分割して考える。これらの項は *ab initio* 分子軌道法によって溶媒中で計算された結果を用いており、水中でも真空中でも同じ速度で計算が実行できる。右辺第一項の具体的な形は以下の式(2)に示すように、各アミノ酸の Ramachandran 型 ϕ - ψ 2次元ポテンシャルの総和である。

$$E^{\text{SAAP}} = E_1(\phi_1, \psi_1) + E_2(\phi_2, \psi_2) + \dots + E_N(\phi_N, \psi_N) \quad (2)$$

N はタンパク質中のアミノ酸残基数を示す。式(1)の右辺第 4 項は他の項に比べて影響は小さいと思われるので現段階では一定として無視している。我々はこれまで、20 種類のタンパク質構成アミノ酸の SAAP 力場、また、それを用いたモンテカルロ法 (MC 法) による構造探索プログラムを開発してきた[3]。今回は SAAP 力場の精度検証と既存の力場との比較を行った結果を報告する。

[計算手法]

本研究の計算対象として、構成アミノ酸の数が少なく、かつ fold 構造をもつ chignolin [PDBID: 1UAO] を選択した。Chignolin の unfold 構造を初期構造とし、AMBER10 を用いた分子動力学法 (MD 法) と SAAP 力場を用いた MC 法による構造探索を実行した。MD 計算では、chignolin の周囲 20 Å に水分子を球状に配置した実溶媒と、GB 溶媒を用いた連続体近似の 2 種類の溶媒を検討した。力場パラメータは Amber99 と TIP3P を用いた。SAAP による MC 計算では、水中での構造探索を実行した。得られた結果を解析し、SAAP 力場の精度を評価した。両方の計算で用いた温度は 300 K である。本研究で使用した計算機の構成は CPU: Intel Xeon W3550 3.06 GHz、Memory: 12GB、OS: RedhatELWS4 である。

[結果と考察]

Chignolin の unfold 構造を初期構造とし、まず、AMBER 及び SAAP 計算により得られた構造の、NMR 構造からの、水素原子を除く全原子 RMSD の変化を求めた (Fig. 1)。SAAP を用いて構造探索を行うと、16 時間程度で NMR 構造との RMSD が 2 Å 以下の構造が現れたのに対して、AMBER では GB 溶媒中の計算を 100 ns 実行しても、fold 構造は得られなかった。次に SAAP 計算で得られた多数の構造を構造類似性からクラスタリングした。その結果、NMR 構造との RMSD が約 2 Å の構造が 13.4 % の確率で出現していることが分かった。Fig. 2 にその構造と NMR 構造を重ね合わせた図を示す。

最後に SAAP 計算の結果を用いて chignolin の各アミノ酸の主鎖の自由エネルギー地形を求めた (Fig. 3)。これより、NMR 構造は SAAP 計算から得られたポテンシャル空間上の安定位置によく対応していることが分かった。

以上の結果より、SAAP 力場を用いた MC 計算により、既存の分子力場よりも遥かに高速に chignolin の fold 構造を得ることが出来た。

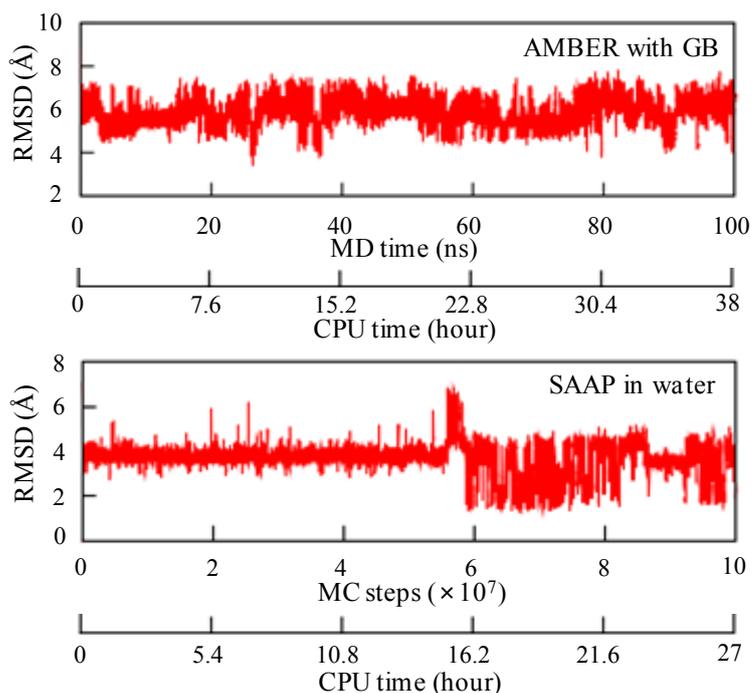


Figure 1. Change in RMSDs of the structures of chignolin obtained by AMBER or SAAP calculations from that determined by NMR [IUAO] along the MD or MC trajectories, respectively.

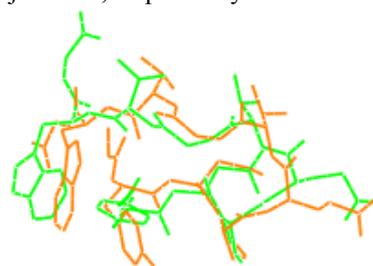


Figure 2. Superimposed structures of chignolin obtained by NMR (green) and SAAP (orange).

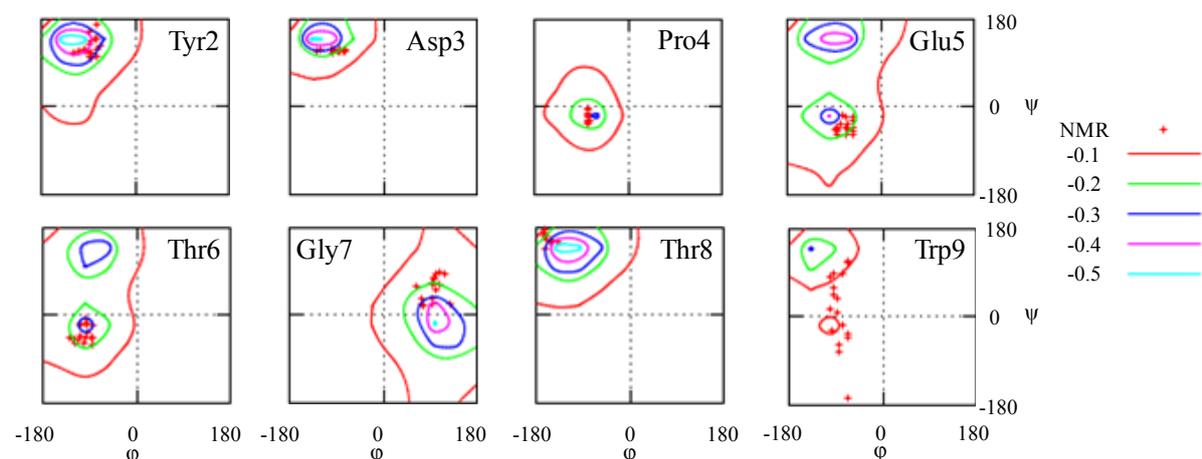


Figure 3. Free-energy potentials (kcal/mol) for Y2 to W9 of chignolin obtained by SAAP calculation along with the plot of the NMR structures.

[1] M. Iwaoka, et al., *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **2002**, 586, 111-124.

[2] M. Iwaoka, et al., *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110, 14475-14482.

[3] M. Iwaoka, et al., *J. Compt. Chem.*, **2009**, 30, 2039-2055.