

## 高圧環境におけるタンパク質構造の理論的研究： 圧力に関する拡張アンサンブルシミュレーションを用いて

(名大・院・理<sup>1</sup>, 名大・構造生物研<sup>2</sup>)    ○森義治<sup>1</sup>, 岡本祐幸<sup>1, 2</sup>

### 【序】

いくつかのタンパク質（例えば BPTI やユビキチン）においては、高圧下においてその構造が変化することが知られている。これはタンパク質の圧力変性として知られている。

この分子論的な機構を理解することは重要である。そのような方法として例えば分子シミュレーションの方法を用いることができる。しかし、生体分子のような系に対する分子シミュレーションでは、多くの自由エネルギー極小状態にしばしばとらわれることがある。さらに高圧下のシミュレーションにおいてはタンパク質の構造が変化しにくくなり、解析を行うのに十分なデータを得ることができないこともある。

このような困難を克服するために、拡張焼き戻し法（generalized simulated tempering）という新しい拡張アンサンブル法が提案された [1,2]。さらにわれわれはその方法を温度と圧力に関して適用した手法、つまり、温度と圧力に関する焼き戻し方を提案した [3]。この方法の模式図を図 1 に示す。この方法においては温度と圧力がシミュレーション中において平衡状態を保つように様々な値に変化することを許す。このことによりシミュレーションにおいて効率的なサンプリングを実現し、さらに系の様々な温度と圧力における物理量を正確な量を計算することができる。

### 【方法】

扱うタンパク質として BPTI とユビキチンをそれぞれ選び、水中のそれらのタンパク質をモデルとして用いた。これらの系に対して全原子分子動力学シミュレーションを行った。分子動力学シミュレーションは【序】において述べた温度と圧力に関する焼き戻し法を用いて実行された。

本研究においては、圧力空間においてランダムウォークをするように設定し、温度に関しては室温（300 K）のみを設定した。圧力は大気圧（1 bar）から 10,000 bar まで設定した。

### 【結果】

本研究におけるユビキチンを例として、シミュレーションにおける圧力の時間発展を図 2 に示す。この図から、低圧（大気圧）から高圧（10,000 bar）におよぶ広い範囲を、タンパク質の系が圧力空間でランダムウォークしていることがわかる。このこ

とにより低圧から高圧にかけての系の状態を効率よくサンプリングすることができ、タンパク質の構造を広く探索することができた。このため、大気圧におけるタンパク質の状態と高圧に関するタンパク質の状態を正確に計算することが可能となった。

このようにして得られたデータを用い、低圧から高圧にかけてさまざまな圧力に対応するタンパク質の構造情報および水分子の分布、また相互作用エネルギーを計算した。これらは圧力により変化しており、圧力によるタンパク質の構造変化と水分子のふるまいの変化が関係していることを示唆している。

### 【まとめ】

温度・圧力に関する焼き戻し法を適用した分子動力学シミュレーションを水中のタンパク質に対して行った。その結果、圧力空間においてタンパク質系がランダムウォークすることをみることができた。このことにより比較的大きい系であっても、焼き戻し法は適用でき、正確な系の情報を計算することができるということがいえる。

これからの展望として、さらにシミュレーションを長く実行し、多くのデータをとる。その結果を用いて、より正確なタンパク質の構造やタンパク質付近に見られる水分子のふるまいの圧力依存性を解析する。さらに化学シフトなどの実験結果と比較することにより、高圧におけるタンパク質の詳細な構造変化を解明することを目指す。

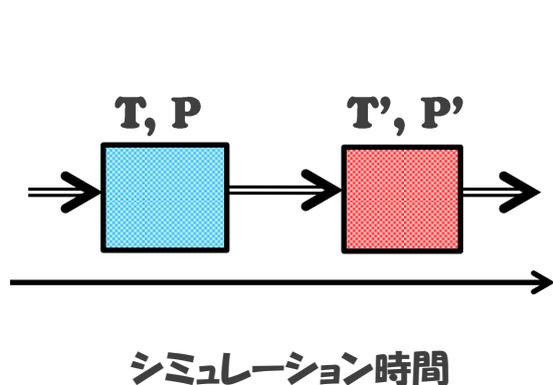


図 1 温度・圧力に関する焼き戻し法の模式図

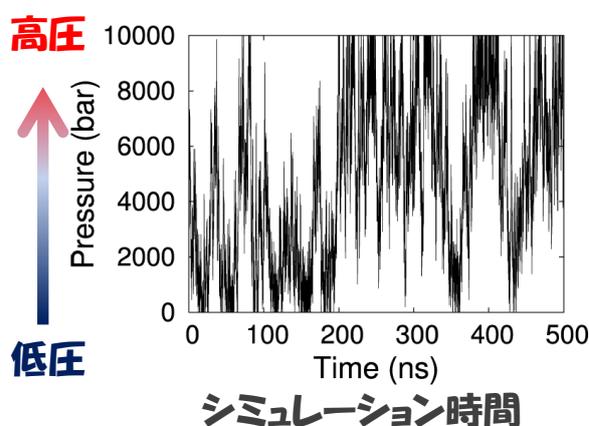


図 2 焼き戻し法を用いた分子動力学シミュレーションにおける圧力の時間発展

### 【参考文献】

1. A. Mitsutake and Y. Okamoto, *Phys. Rev. E* **79** (2009) 047701.
2. A. Mitsutake and Y. Okamoto, *J. Chem. Phys.* **130** (2009) 214105.
3. Y. Mori and Y. Okamoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **79** (2010) 074003.