

陰溶媒モデルによる膜蛋白質の
フォールディングシミュレーション
(名古屋大学大学院理学研究科 物質理学専攻^{*}, 理学研究科附属構造生物学研究センター^{**}, 工学研究科附属計算科学連携教育研究センター^{***})

○ 浦野諒^{*}, 岡本祐幸^{*,**,***}

【序】

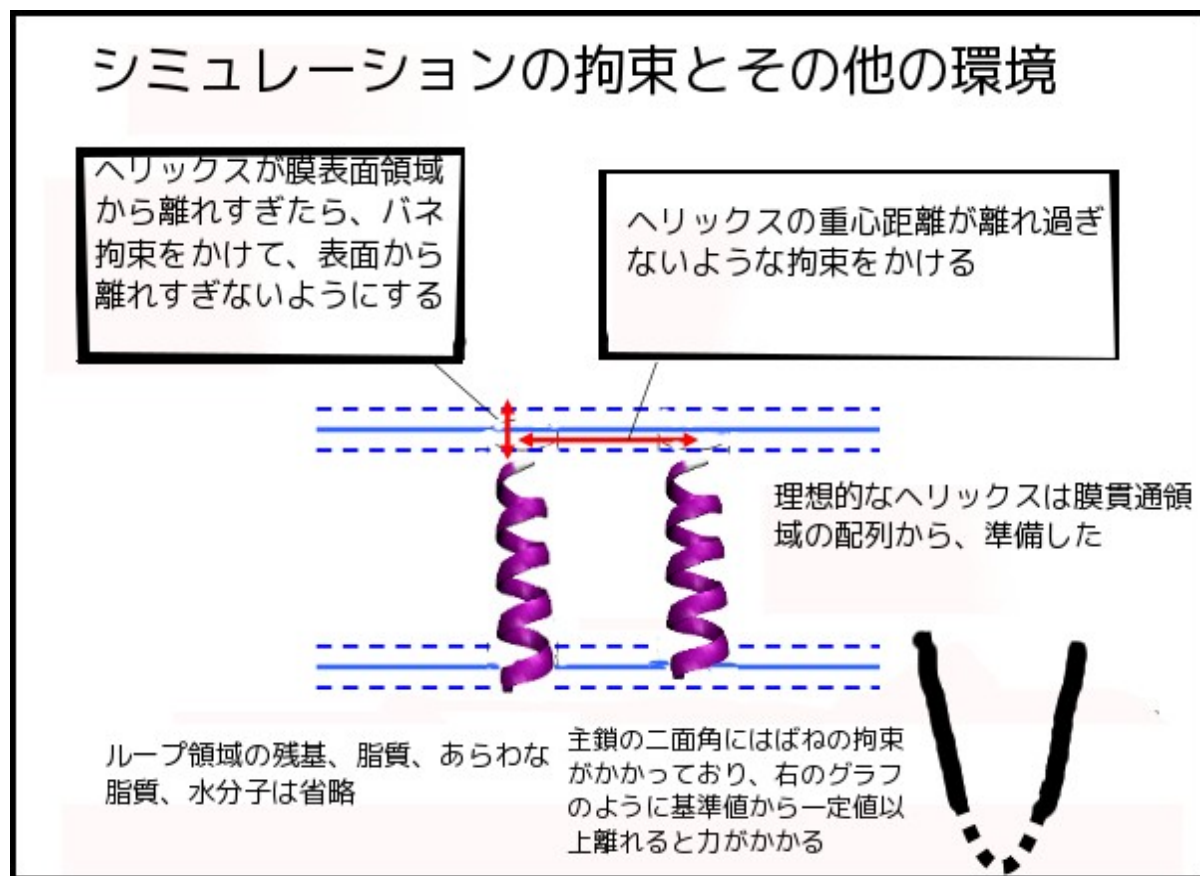
蛋白質には水溶性蛋白質と膜蛋白質の2種類がある。水溶性蛋白質は、水環境中に存在し、その機能を果たすものであり、現在X線結晶構造解析実験などにより決められる蛋白質の立体構造の9割以上がこれである。一方、膜蛋白質は、膜を貫通して存在し、膜の内外の情報伝達の役割などを担っている。しかしながら、自然界では膜に存在するという条件が原因となり、たとえば、膜蛋白質の結晶化や生成などが難しく、その立体構造の決定は実験的に行うことは困難である。実際に、膜蛋白質のデータベースであるPDBTMによると、その登録されている構造の中の比率は2%である。一方、バイオインフォマティクスによるとゲノムの中の約30%が膜蛋白質であるといわれている。すなわち、実験的に決められた構造の数は非常に低い比率であることがわかる。よって、膜蛋白質の立体構造を理論的方法によりシミュレーションをもちいて決定できれば、非常に有効性が高いことが分かる。このようなシミュレーションの先行研究として、小久保・岡本による膜貫通ヘリックスのヘリックス構造を剛体として扱った研究がある[1,2]。今回私達はその手法を拡張し、ヘリックス構造に対して、たわみを許すシミュレーションを行った。

【方法】

対象とする膜蛋白質の中の膜貫通ヘリックス領域の配列から、理想ヘリックス構造を用意し、シミュレーションにより構造を求める。

- 1) シミュレーションの効率を改善するために拡張アンサンブル法の一つであるレプリカ交換モンテカルロ法を用いた。これを行うことにより、蛋白質の構造空間の探索を効率よく行うことができる。
- 2) 溶媒である膜環境を、脂質分子をあらわに用いる方法を使わずに、蛋白質が膜環境に存在する場合生じる蛋白質の動きの制限を拘束で表す陰溶媒として取り

扱った。下図により説明を示す。シミュレーションを行うときにヘリックス構造がたわみやまがりを引き起こすような運動を加えることで、ヘリックス構造の変化を含めたシミュレーションを行った。



【結果と考察】

例として、膜貫通ヘリックスを二つもち実験により構造の決定されている膜蛋白質グリコフォリン A の例をあげる。実験により決定された構造と比較する指標となっている RMSD が 1.8 \AA と近いことにより、自由エネルギー最小の構造は実験構造に近い構造を得た。解析として、シミュレーションから得られた 200K の構造を主成分分析をおこなった。主成分分析により分類した結果として、得られたクラスターの構造は 9 つである。一方、先行研究 [2] ではクラスターは 3 つしかできなかった。さらに得られたクラスターの極小構造が PDB 構造と RMSD 指標でみて十分に近い構造であることも明らかになった。膜貫通ヘリックスの歪みをいれても、近い構造を予測できるということが分かる。

ポスター発表においては他の膜蛋白質の構造に対して、今回の手法を適用した結果も示す予定である。

[1] H. Kokubo and Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* **383**, 397-402 (2004).

[2] H. Kokubo and Y. Okamoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **73**, 2571-2585 (2004).