

2B04

クーロンレプリカ交換法による Abeta(29-42)の構造探索

(分子科学研究所, 総合研究大学院大学) 伊藤暁, 奥村久士

Conformational samplings of Abeta(29-42) by the Coulomb replica-exchange method

(Institute for Molecular Science, The Graduate University for Advanced Studies)
Satoru G. Itoh, Hisashi Okumura

【序】

タンパク質の構造空間を効率的に探索する手法としてレプリカ交換法 [1,2] が挙げられる。しかし, この方法では水中のタンパク質系のような自由度が大きい系を扱う場合には多数のレプリカを用意する必要がある。レプリカ数の増大は計算コストの増大を意味するため, レプリカ交換法を水中のタンパク質のような自由度の大きな系に適用することは困難である。

この問題点を解決するために最近我々はクーロンレプリカ交換法を提案した。この方法ではレプリカ間で温度を交換する代わりに, 原子の電荷を記述するパラメータの交換がおこなわれる。タンパク質中の各原子の電荷とタンパク質の構造とは密接に関わっており, 電荷の値を変えることでタンパク質の様々な構造を得ることが可能となる。また, クーロンレプリカ交換法ではタンパク質内の相互作用に関わるパラメータのみ交換することで, 水中のタンパク質系に対するレプリカの増大を抑えることが可能である。

【シミュレーション手法】

水中のタンパク質系に対し, タンパク質内のクーロンポテンシャルに対してのみ

$$V_{\lambda}(q) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{(\lambda Q_i)(\lambda Q_j)}{r_{ij}}$$

となるように各原子の静電荷 Q にスケールリングパラメータ λ を設ける。ここで, q はタンパク質内の原子の座標, i, j はタンパク質内の原子, r_{ij} は原子 i, j の間の距離, ϵ_0 は真空の誘電率を表わす。

クーロンレプリカ交換法では, 各レプリカに対して異なるスケールリングパラメータを割り当てる。レプリカ i がスケールリングパラメータ λ_m を持ち, レプリカ j がスケールリングパラメータ λ_n を持っているとき, この二つのレプリカ間のパラメータ交換は以下のメトロポリス判定によりおこなわれる。

$$W(\lambda_m \leftrightarrow \lambda_n) = \min(1, \exp(-\Delta))$$

$$\Delta \equiv \beta \left[(V_{\lambda_m}(q_j) - V_{\lambda_m}(q_i)) - (V_{\lambda_n}(q_j) - V_{\lambda_n}(q_i)) \right]$$

ここで、 $\beta = 1/k_B T$ で k_B はボルツマン定数、 T は系の温度、 q_i, q_j はそれぞれレプリカ i とレプリカ j のタンパク質内の原子の座標を表わす。

【結果】

クーロンレプリカ交換法を水中のアラニンペプチドに適用し、また、比較のためにファンデルワールスレプリカ交換法[3]、通常のレプリカ交換法、カノニカルシミュレーションもおこなった。図 1 にクーロンレプリカ交換法、ファンデルワールスレプリカ交換法、通常のレプリカ交換法から得られた二面角 ϕ, ψ に関する自由エネルギー地形を示す。また、数字は各自由エネルギー極小状態をそれぞれのシミュレーションが何回訪問したのかを表している。この図からクーロンレプリカ交換法がその他の手法と比較して効率的に二面角空間のサンプリングを実現していることが分かる。

さらに、より大きな系に対するクーロンレプリカ交換法の有効性を確かめるため、この方法を水中のアミロイドベータペプチド(A β)の C 末端フラグメント A β (29-42) に適用した。A β は水中で不溶性のアミロイド繊維を形成し、これが脳に沈着することでアルツハイマー病を引き起こすと考えられている。A β のアミロイド繊維形成において C 末端領域が重要な役割を果たすと考えられており、また A β (29-42) のみでもアミロイド繊維形成を起こすことが知られている[4]。しかしながら、A β (29-42) のアミロイド線維形成の過程のみならず、その水中での構造の詳細も未だに明らかにされていない。

本講演では、クーロンレプリカ交換法を水中の A β (29-42) に適用した結果を紹介する。

【参考文献】

- [1] K. Hukushima and K. Nemoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **65**, 1604 (1996).
- [2] Y. Sugita and Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* **314**, 141 (1999).
- [3] S. G. Itoh, H. Okumura, and Y. Okamoto, *J. Chem. Phys.* **132**, 134105 (2010).
- [4] C. Hilbich, B. K. Woike, J. Reed, C. L. Masters, and K. Beyreuther, *J. Mol. Biol.* **218**, 149 (1991).

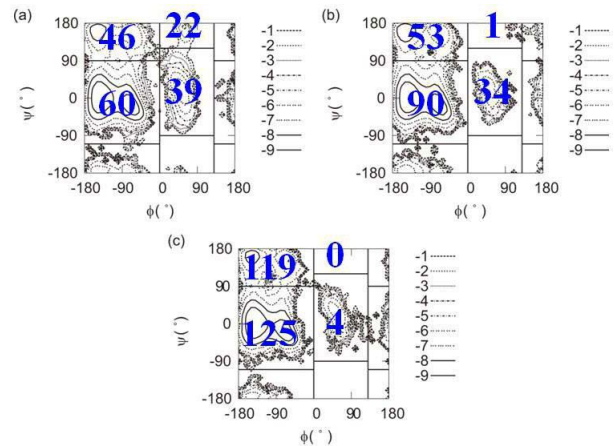


図 1 二面角 ϕ, ψ に関する自由エネルギー地形。(a) クーロンレプリカ交換法、(b) ファンデルワールスレプリカ交換法、(c) 通常のレプリカ交換法の結果。