

Conformational transition analysis of DHFR  
with dual Gō-model simulation

(Kanazawa Univ.) Masato Teranishi, Kazutomo Kawaguchi, Hiroaki Saito, Hidemi Nagao

## 1 はじめに

ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) はジヒドロ葉酸をテトラヒドロ葉酸に還元する酵素である。テトラヒドロ葉酸は細胞の分裂、成長に関与しており、DHFR は抗癌、抗菌治療のターゲットになっているタンパク質である。DHFR にジヒドロ葉酸が結合するためには closed 状態から open 状態への構造変化 (図 1, 赤色の Met20 loop のところが特に変化する) が必要である [1, 2]。そこで本研究では dual Gō model[3] を用いて DHFR の closed 状態から open 状態への構造変化の解析を行う。特に、エネルギープロファイルが得られれば、バリアの高さを定量的に見積もることができる。Dual Gō model は郷モデルの一種であり 2 つの状態間の遷移の解析に有効である。また、1 つのアミノ酸を 1 つの粒子とみなす粗視化モデル (図 2) であるため、全原子モデルに比べて系の自由度が減り計算コストが下がり、長時間のシミュレーションが可能である。

## 2 計算方法

## 2.1 dual Gō model

dual Gō model は Gō-like model[4, 5] と同じ規模の粗視化モデルである。Gō-like model ではアミノ酸 1 残基をひとつの粒子とみなし、それを  $C_\alpha$  に代表させる。 $C_\alpha$  とはタンパク質の主鎖の部分であり、アミノ基、カルボキシル基、水素、側鎖が結合している炭素のことである。そして、参照構造  $\Gamma_0$  の時が最安定となるようなポテンシャルでモデル化している。これは、タンパク質は天然構造において二次構造と三次構造すべての相互作用が整合して全体を安定化している、という整合性原理を理想的に実現するモデ

ルである。dual Gō model ではその参照構造を二つとることができ、遷移過程を考察することができる。あるコンフォメーション  $\Gamma$  の時のポテンシャルエネルギー  $U(\Gamma, \Gamma^{(1)}, \Gamma^{(2)})$  は以下の表式で与えられる。

$$U(\Gamma, \Gamma^{(1)}, \Gamma^{(2)}) = U^b + U^\theta + U^\phi + U^{nc} + U^{nnc}$$

添え字の (1)(2) は参照構造 1,2 を表し、エネルギーの低いほうのポテンシャルを採用する。

$$U^z = \sum_i \min\{V_z^{(1)}(z_i), V_z^{(2)}(z_i)\}$$

$$U^{nc} = \sum_{i < j-3}^{nc} \min\{V_{nc}^{(1)}(\mathbf{r}_{ij}), C_{12} V_{nc}^{(2)}(\mathbf{r}_{ij})\}$$

$$U^{nnc} = \sum_{i < j-3}^{nnc} V_{nnc}(\mathbf{r}_{ij})$$

ここで  $z$  は  $b, \theta, \phi$  を表す。 $C_{12}$  は参照構造 1 と 2 の nc ポテンシャルの深さの比である。構造変化をみるため、始状態よりも終状態のほうが安定な  $C_{12} < 1$  と設定する。具体的なポテンシャルの関数は以下に示す。

$$V_b^{(\alpha)}(r_i) = k_b(r_i - r_i^{(\alpha)})^2$$

$$V_\theta^{(\alpha)}(\theta_i) = k_\theta(\theta_i - \theta_i^{(\alpha)})^2$$

$$V_\phi^{(\alpha)}(\phi_i) = k_\phi \left[ 1 - \cos(\phi_i - \phi_i^{(\alpha)}) \right] + \frac{1}{2} \left[ 1 - \cos 3(\phi_i - \phi_i^{(\alpha)}) \right]$$

$$V_{nc}^{(\alpha)}(\mathbf{r}_{ij}) = k_{nc} \left[ 5 \left( \frac{r_{ij}^{(\alpha)}}{r_{ij}} \right)^{12} - 6 \left( \frac{r_{ij}^{(\alpha)}}{r_{ij}} \right)^{10} \right]$$

$$V_{nnc}(\mathbf{r}_{ij}) = k_{nnc} \left( \frac{C}{r_{ij}} \right)^{12}$$

$r_i$  は  $i$  番目と  $i+1$  番目のアミノ酸残基の結合長、 $\theta_i$  は  $r_{i-1}$  と  $r_i$  の結合角の大きさ、 $\phi_i$  は  $r_i$  の周りの二面角の大きさを表す。また  $r_{ij}$  はアミノ酸残基、 $i$  番目と  $j$  番目の距離、添字の " $\alpha$ " は参照構造の時の値を

表す ( $\alpha = 1, 2$ )。  $k_b, k_\theta, k_\phi, k_{nc}, k_{nnc}, C$  はパラメータである。 nc とは native-contact の略であり、参照構造において  $r_{ij}$  が  $6.5\text{\AA}$  以内の粒子との相互作用、nnc は non-native-contact とよび、  $r_{ij}$  が  $6.5\text{\AA}$  より遠い粒子との相互作用のことである。また、nc ポテンシャルのカットオフ距離は  $2r_{ij}^{(\alpha)}$  とする。

## 2.2 計算条件

始状態 ( $\alpha = 2$ ) は closed 状態の DHFR(PDB ID: 1DRH), 終状態 ( $\alpha = 1$ ) は open 状態の DHFR(PDB ID: 1RA1) を用いた。どちらも総原子数 2,489、残基数は 159 である。運動方程式の数値積分には速度ベルレ法、温度制御にはランジュバンダイナミクスを用いた。各粒子の初速度は Maxwell Boltzmann 速度分布で与えた。

## 2.3 Q score

Q score とは、考えているタンパク質の構造がどのくらい参照構造に近いかを数値で表したもので以下の式で求める。

$$Q = \frac{(r_{ij} \text{ が } r_{ij}^{(2)} \text{ の } 1.2 \text{ 倍以内にある総数})}{(r_{ij} \text{ の組み合わせの数})}$$

ただし、この式で扱う  $r_{ij}$  はネイティブコンタクトの場合である。Q score の値が「1」に近いほど参照構造 2 に近い構造になっており、終状態に遷移したかどうかの指標となる。

## 2.4 dRMSD

dRMSD とは、Distance root-mean-square deviation の略であり、次式で定義される。

$$dRMSD = \sqrt{\frac{2}{N(N-1)} \sum_{i < j} (r_{ij} - r_{ij}^{(1)})^2}$$

$N$  は粒子数、 $r_{ij}^{(1)}$  は参照構造 1 の  $i, j$  番目の残基間距離である。dRMSD を知ること、どのくらい構造が変移したかの指標とする。

Q score や dRMSD を評価した計算結果と考察の詳細については当日発表予定である。

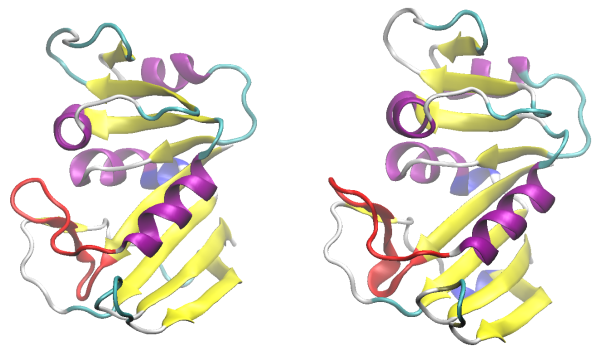


図 1 DHFR closed 状態 (左)、open 状態 (右)

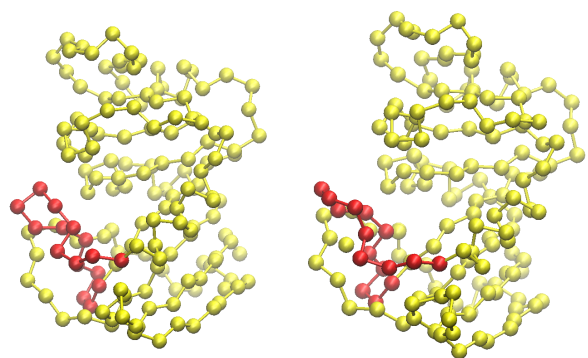


図 2 DHFR 粗視化モデル closed 状態 (左)、open 状態 (右)

## 参考文献

- [1] Karunesh Arora and Charles L. Brooks III, J. Am Chem Soc, **131**, 5642-5647 (2009)
- [2] David D. Boehr, et al, Science, **313**, 1638 (2006)
- [3] Fumiko Takagi and Macoto Kikuchi, Biophysical Journal, **93**, 3820-3827 (2007)
- [4] Nobuyasu Koga and Shoji Takada, J. Mol. Biol, **313**, 171-180 (2001)
- [5] Cecilia Clementi, Hugh Nymeyer and Jpse Nelson Onuchic J. Mol. Biol, **298**, 937-953 (2000)