

2F09

タンパク質間相互作用の粗視化モデルに関する理論的研究

(金沢大・理工) ○川口一朋、長尾秀実

Theoretical study of a coarse-grained model for protein-protein interaction

(Inst. Sci. Eng., Kanazawa Univ.) ○Kazutomo Kawaguchi, Hidemi Nagao

【序】細胞中のタンパク質内あるいはタンパク質間には様々な相互作用が働く。これらの相互作用はタンパク質のフォールディングや会合・解離を促進するため、タンパク質の機能にとって重要な役割を果たす。特に、タンパク質表面に存在する親水性領域、疎水性領域のために、タンパク質間相互作用は複雑なものとなり、会合・解離過程や複合体構造を予測することは簡単ではない。大規模なタンパク質複合体の会合・解離過程や構造安定性を議論するためには、粗視化モデルを用いたシミュレーションが有効である。しかし、タンパク質の粗視化モデルでは、原子レベルの構造情報が失われておりタンパク質間の相互作用を十分に取り入れることが難しい。そのため、アミノ酸残基レベルでの相互作用ポテンシャルの構築が必須である。

我々はこれまでに、水溶液中のタンパク質と基質分子間に働く有効相互作用を、全原子分子動力学(MD)シミュレーションと熱力学的積分法を用いた自由エネルギー計算により求め、タンパク質と基質の間に実効的な引力が働くことを明らかにしてきた[1, 2]。そこで本研究では、大規模なタンパク質の会合・解離による複合体形成過程をシミュレーションにより議論するために、タンパク質間に働く有効相互作用の単純な粗視化モデルを構築する。水溶液中で、疎水性アミノ酸であるアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシンの側鎖間に働く有効相互作用を全原子分子動力学シミュレーションにより求める。得られた自由エネルギー曲線を分子間距離の関数でフィッティングし、モデルポテンシャルを決定する。得られたポテンシャルを用いてGCN-pLI四量体の会合に関する粗視化シミュレーションを行い、我々の粗視化モデルの妥当性を示す。

【方法】水溶液中で、疎水性アミノ酸側鎖間に働く有効相互作用を側鎖間距離の関数として求める。有効相互作用の計算には全原子分子動力学シミュレーションと熱力学的積分法を用いた自由エネルギー計算を用いる。全原子分子動力学シミュレーションにより得られた平均力 $\langle F(r) \rangle$ を以下に示すように四つの相互作用に分割する。

$$\langle F(r) \rangle = \langle F_{\text{vdw}}^{\text{dir}}(r) \rangle + \langle F_{\text{vdw}}^{\text{ind}}(r) \rangle + \langle F_{\text{clb}}^{\text{dir}}(r) \rangle + \langle F_{\text{clb}}^{\text{ind}}(r) \rangle$$

ここで、添え字'dir'および'ind'は側鎖間の直接相互作用および側鎖と溶媒分子間の間接相互作用を表す。添え字'vdw'および'clb'はVDW相互作用および静電相互作用を示す。これら四つの平均力をモデルポテンシャルでフィッティングし、ポテンシャルパラメータを決定する。

得られたポテンシャルとパラメータを用いて、GCN-pLI四量体の会合シミュレーションを行う。GCN-pLIは33残基からなり一つの α ヘリックスを持つタンパク質で、疎水性相互作用により会合することがわかっている。GCN-pLIのX線結晶構造(PDB ID: 1UO2)を用いて、四つのタンパク質をランダムに配置する。タンパク質内の相互作用にはGö-likeモデルを適用する。タンパク質間の相互作用として、疎水性アミノ酸残基間には本研究で得られた粗視化ポテンシャルを用いる。それ以外のすべてのアミノ酸残基間の相互作用には斥力のみポテンシャルを用いる。疎水性引力のみでGCN-pLIが複合体を形成することを示す。タンパク質の拡散係数を $1.0 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ と仮定し、時間刻みを10 fsとしてランジュバン方程式を解く。

【結果と考察】全原子分子動力学シミュレーションと熱力学積分法による自由エネルギー計算により得られたアミノ酸残基間の有効相互作用を以下の式でフィッティングした結果、タンパク質間相互作用

用として以下のモデルポテンシャルを決定した。

$$V_{\text{inter}} = \sum_{i,j} \varepsilon_{ij}^{\text{LJ}} \left\{ \left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right\} - \frac{\pi q_0}{12} \sum_{i,j} (r_{ij} - l_{ij})^2 (r_{ij} + 2l_{ij}) \\ + \sum_{k=1}^2 \left[\varepsilon_{ij}^{\text{G}(k)} \exp \left\{ - \left(\frac{r_{ij} - \lambda_{ij}^{(k)}}{\sigma_{ij}^{(k)}} \right)^2 \right\} \right] + \sum_{i,j \neq \text{hydrophobic}} \varepsilon_{\text{rep}} \left(\frac{C}{r_{ij}} \right)^{12}$$

r_{ij} は二つのアミノ酸側鎖の重心間距離を示す。その他のパラメータを有効相互作用計算の結果から決定する。右辺第一項はアミノ酸残基間の直接VDW相互作用をフィッティングしたもので、その他の項は溶媒からの間接VDW相互作用をフィッティングしたものを表す。疎水性アミノ酸では静電相互作用の効果はほぼ0であったため、タンパク質間相互作用には取り入れなかった。

得られたタンパク質間相互作用をGō-likeモデルと組み合わせてGCN-pLI四量体の粗視化シミュレーションを行った。X線結晶構造を参照構造として、シミュレーションで得られた四量体構造のRMSDの時間変化を図1に示す。ランダムに配置した状態からシミュレーションをはじめ、1 μs程度で複合体を形成していることがわかる。図2A、Bに粗視化シミュレーションで得られた構造とX線結晶構造を重ね合わせたものを示す。RMSDの値から示されているように、X線結晶構造に近い複合体構造が得られている。図2C、Dに示す球はGCN-pLIの疎水性アミノ酸を示している。各タンパク質が疎水性領域を内側に向けて会合していることがわかる。我々の提案したタンパク質間相互作用の粗視化モデルポテンシャルが疎水性相互作用によって形成されるGCN4-pLIの複合体構造を再現できることを示した。

【参考文献】

- [1] K. Kawaguchi, H. Saito, H. Nagao, JPS Conf. Proc., 1 (2014) 012056.
 [2] K. Kawaguchi, H. Saito, H. Nagao, Molecular Simulation, 42 (2016) 896-901.

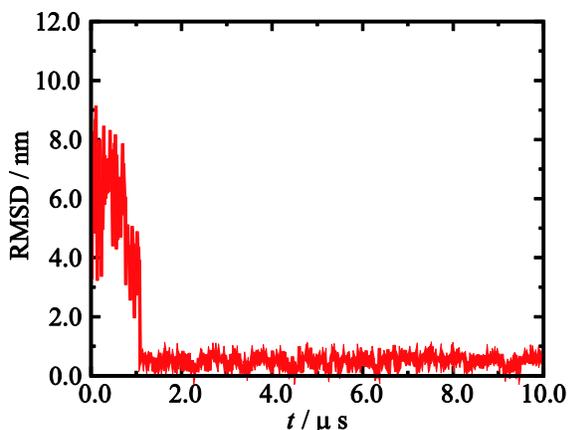


図1: 複合体構造のRMSDの時間変化。

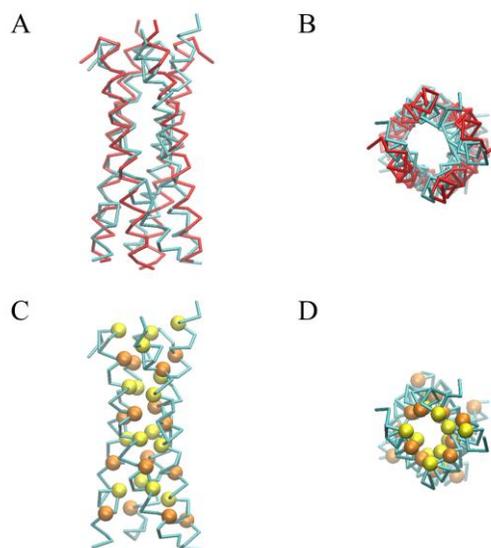


図2: シミュレーションで得られた複合体構造とX線結晶構造 (PDB ID: 1UO2)。