

高次元アルゴリズムに基づくオリゴペプチドの コンフォメーション解析

(立教大理¹・産総研²・NTT 物性基礎研³)

○家入 寛子¹・常盤 広明¹・長嶋 雲兵²・寺前 裕之³

【序論】 生体内で様々な機能を発現するタンパク質は、20数種のアミノ酸から構成される高分子であるにもかかわらず、ある一定の安定した三次元構造を保ちながら存在していることが知られている。一般的に生体内でのタンパク質の挙動は外界（熱浴）との環境の中での振る舞いであるため、常に揺らいでおり、ネイティブ構造、フォールディング過程の構造（モルテングロビュール状態）の解析は近年のタンパク質化学の重要課題である。すなわち、酵素や受容体などのタンパク質のフォールディング過程を知ることにより、副作用のリスクを負うことのない薬剤の開発や、ミスフォールディングによって引き起こされる遺伝病の治療が可能となることが期待される。

現在、X線解析やレーザー解析などの実験的な手法を用いたタンパク質の立体構造解析が行われているが、それらの方法は、主に結晶系や固体に対するものであり、フォールディングの経時的变化を追跡することは困難である。一方で、最近の理論化学の発展によりタンパク質の結合水や周囲の水をも同時に取り扱い、タンパク質系全体の構造変化を経時的に追隨できる分子動力学(Molecular Dynamics)法が広く普及してきた。

しかしながら、タンパク質分子のように分子内水素結合や疎水結合をもつ分子に対するMD計算では、それらの弱い結合を正確に取り扱うことが不可欠であるため、タンパク質に対する種々の力場が提案されてきたが、それらの適用範囲には制限があった。

そこで本研究では、対象化合物の電子状態を *ab initio* 法で解き、エネルギー勾配法により決定された force field を用いて、高次元アルゴリズムによって、原子運動間のカップリングを考慮した MD 計算⁽¹⁾を行った。運動方程式の解法にはヴェルレ法を用いた。計算対象はタンパク質のプロトタイプサンプルとして、タンパク質を構成するアミノ酸の中でもっとも簡単な Glycine および Alanine の5量体を取り上げた。

【方法】 Glycine および Alanine の5量体の初期構造は、それぞれ Glycine の α -helix および Alanine の β -sheet を基に、HF/3-21G レベル、計算プログラム Gaussian98 を用いて決定した。実際の MD 計算は、1step=1.0a.u.として実行した。計算プログラムには、高次元アルゴリズムに基づく MD 法を組み込んだ並列化 HONDO5 を用いた。今回使用した高次元アルゴリズムでは、運動に混合性を持たせることで、Dynamics 計算を効率よく実行することができる。

【結果】 Fig.1 に 5000~8000step までの Glycine 5 量体のトラジェクトリーを示した。エネルギーの変化は約 0.06a.u.の幅があり、分子内水素結合交替をくり返しなが、より安定な β -sheet form へと変化している。

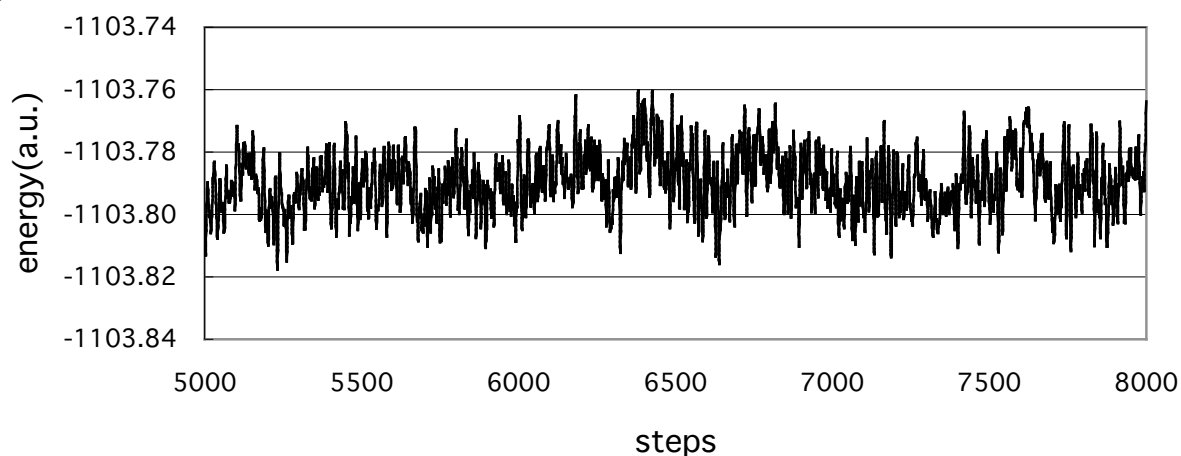


Fig.1 Energy alternation of Glycine pentamer

Fig.2 には、Glycine 5 量体の特徴的な 3 つの構造を示した。今回の計算では、様々なエネルギー変化に伴い、 α -helix, β -sheet および γ -turn に対応するいくつかの重要な構造を見出すことができた。また Fig.3 は、Glycine 5 量体の中性分子に加えて、そのカチオンおよびアニオン状態に対するコンフォーマーの 12000step(a.u)までのエネルギー分布をプロットしたものである。ほぼ均等な分布になっているが、分布がわずかにエネルギーの高い右側にシフトしている。特にアニオン状態では、中性分子の場合とは異なり、エネルギー分布が左側にシフトしていることから安定したコンフォーマーが多く存在することが示唆された。一方、カチオン状態は、中性分子と同様な分布となった。エネルギー的には中性分子が最も安定で、ついで、アニオン、カチオンの順となった。このように Glycine 5 量体において、その電子状態の違いによって、異なる挙動をとることが認められた。Alanine 5 量体の結果については当日報告する。

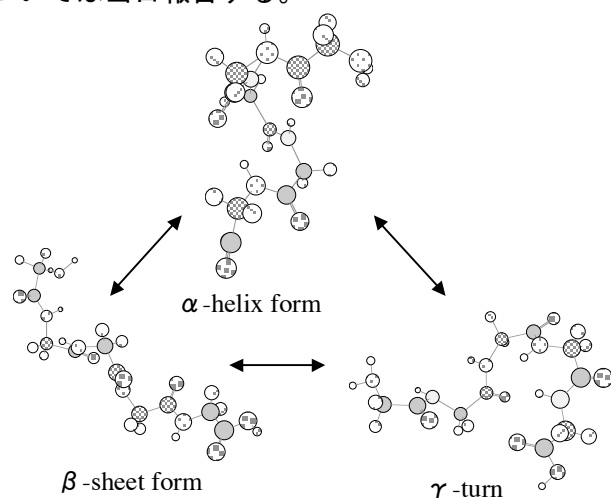


Fig.2 Conformers of Glycine pentamer

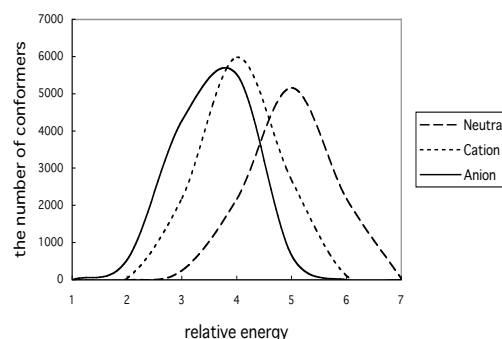


Fig.3 Energy distribution of Glycine pentamer

【参考文献】(1) 大田原一成、下川信祐、寺前裕之 2002分子構造総合討論会(神戸)