

## タンパク質全電子計算に適した立体構造の研究

(東大・生研<sup>1</sup>, 日立機研<sup>2</sup>, アドバンスソフト<sup>3</sup>) ○恒川直樹<sup>1</sup>, 稲葉亨<sup>2</sup>, 平野敏行<sup>1</sup>,  
吉廣保<sup>1</sup>, 柏木浩<sup>1,3</sup>, 佐藤文俊<sup>1</sup>

【序】通常、タンパク質のシミュレーションにおいて計算構造の決定は重要で、計算結果に大きく影響を与える場合が多い。一般に、タンパク質の立体構造は Protein Data Bank(PDB)[1]などのデータやそれから出発した通常の古典分子動力学法や構造最適化法のシミュレーションデータが用いられる。しかしながら、これらの方法が必ずしもある特定の構造を導き出すわけではなく、化学的に適切な構造を保障していないことが判明した。特に、大規模な生体分子の系ではこの問題を避けることが困難である。そこで本研究では、タンパク質の全電子状態計算の計算構造にターゲットを絞り、いくつかの方法を試みて得られた構造の比較および調査を行い、より最適な手法を探求した。

【方法】本研究ではインスリン 6 量体に注目した。残基数が 306、原子数が 4728 のタンパク質である (図 1)。PDB にいくつかの立体構造データが登録されており、その中でも多次元 NMR で求められた 2AIY には 20 種類の構造(モデル)が登録されている。これらの構造は登録者により最適化(リファインメント)が実行されたものであるが、すべての構造が化学的に適切であると言えない。実際、それぞれの構造の主鎖の 2 面角の分布を示したラマチャンドラプロット (図 2) は、20 種類の構造のほとんどが不適切な角度である残基を 6~12 個ほど持っており、更なる構造最適化が必要である。低分子ならばより信頼性の高い構造最適化手法として *ab initio* 構造最適化ができるが、6 量体ほどの大きさでは *ab initio* 法で最適構造を得ることは実質不可能である。

現在、これほどのサイズの分子の最適構造を得る手法としては、水分子を明示的に取り扱った古典分子動力学法が主流であろう。しかし、溶媒として適切な水の構造を得るためには非常に長いシミュレーションが必要であり、また、

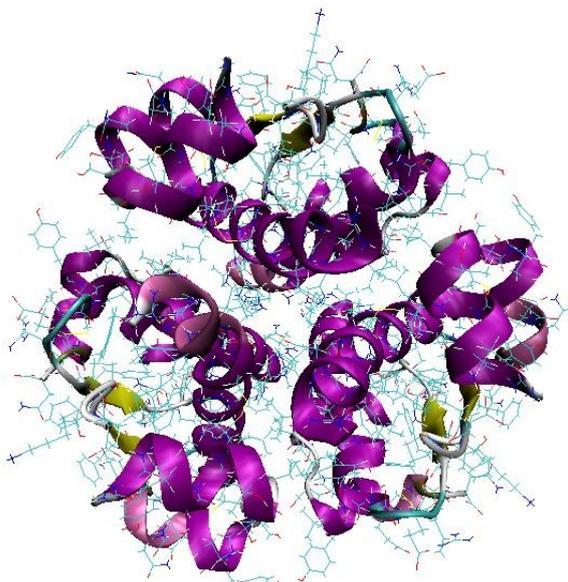


図 1 インスリン 6 量体

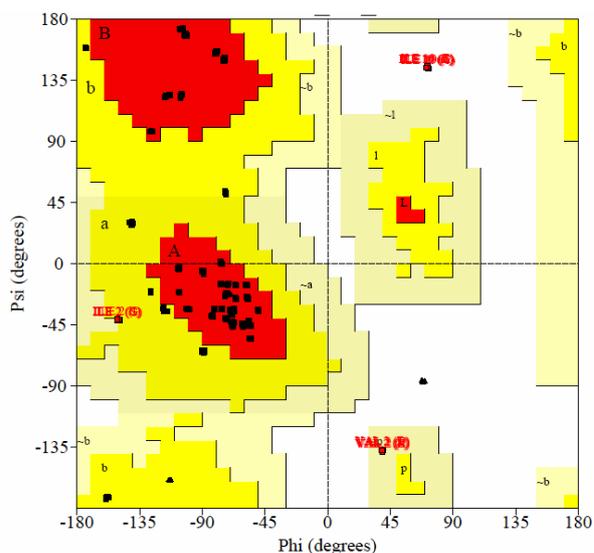


図 2 PDB に登録された 6 量体のラマチャンドラプロット

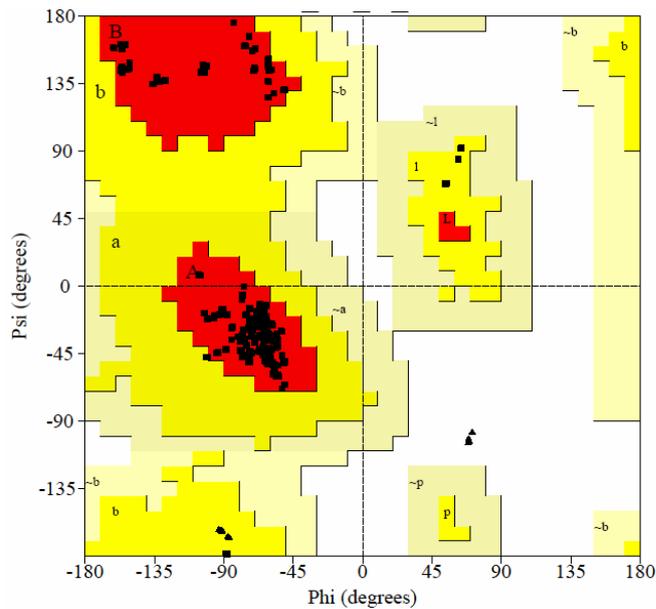


図 3 構造最適化された 6 量体のラムチャンドランプロット

水和したタンパク質の構造の緩和にも長いシミュレーションが必要となる。最大の問題は、そのようなシミュレーションで得られた構造は PDB に登録された構造から大きくずれる可能性があることであり、場合によっては実験によって得られた構造とかけ離れてしまう。

そこで、20 種類の構造に対して、溶媒としての水分子を明示的に扱わない Generalized Born (GB) 近似 [2] を適用した構造最適化を実行した。最適化の実行には AMBER8 [3] を用いて、最適化アルゴリズムとして Limited memory Broyden Fletcher Goldfarb Shannon quasi Newton 法 [4] を採用した。本方法によって、20 種全てのインスリン 6 量体モデルの構造最適化計算を収束させることができた。

**【結果】**今回実行した 20 種類の構造すべてにおいて、最適化によってエネルギーが大きく下がった。特に静電相互作用に対する最適化が為されて、多くの部位で水素結合が形成された。また、様々な部位での構造の揺らぎが修正され、多くの 2 面角がより最適な角度に正された。しかしながら、もともと不適切な角度にあった 2 面角が修正されることはほとんど無かった。

また、20 種類の構造最適化された構造に対するポテンシャルエネルギーは 350 [kcal/mol] ほどの開きがある分布となる。これらのエネルギーと主鎖の 2 面角の分布との相関はあまり見られなかった。代わって、様々なエネルギーについて解析を行うと、エネルギー的には静電相互作用と van der Waals 相互作用が支配的であることが分かった。その結果、水素結合や塩橋、さらに排除体積効果についての修正としての効果が得られることが分かった。

詳細は当日報告する。

本研究は、文部科学省「戦略的革新シミュレーションソフトウェアの開発」において実施された。

参考文献：

- 1) Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>
- 2) G.D. Hawkins, C.J. Cramer & D.G. Truhlar, *Chem. Phys. Lett.*, **246**, 122 (1995)
- 3) D.A. Case, et. al., AMBER8, University of California, San Francisco (2004)
- 4) D.C. Liu & J. Nocedal, *Mathematical Programming* 45, 503 (1989)