

## 4P075

マルチカノニカルモンテカルロ法を用いたアミノ酸側鎖と核酸塩基対との相互作用の計算

○土居英男<sup>1,2</sup>, 相田美砂子<sup>1,2</sup>, 河野秀俊<sup>3</sup>, Kumar Shaji<sup>4</sup>, M.Gromiha Michael<sup>5</sup>

(広島大院・理<sup>1</sup>, 広島大 QuLiS<sup>2</sup>, 原研<sup>3</sup>, Advanced Technology Institute<sup>4</sup>, CBRC<sup>5</sup>)

### [はじめに]

アミノ酸と DNA との相互作用において、タンパク質の認識配列をアミノ酸と核酸塩基との相互作用のレベルから理解できるかどうかは大きな関心を集めてきた。しかし、アミノ酸と核酸塩基には、アミノ酸のトリプレットコードにあたるものが存在しないこと、また相互作用の柔軟性が存在すること、が理解をさらに難しくしている。そこで、本研究ではアミノ酸と核酸塩基との相互作用について、相互作用の自由エネルギー ( $\Delta\Delta G$ ) マップを描くことによって認識の特異性を理解することを目的とする。

また、従来はシステマティックサンプリング法を用いて計算していたが[1]、アミノ酸の側鎖が長くなるにつれ、計算しなければならない構造が非常に増える。そこで、より大きな系に適用するために計算手法としてマルチカノニカルモンテカルロ法を用いる。生体系などエネルギーの極小状態が無数にある系の場合、温度一定のカノニカルモンテカルロ法や、分子動力学法によるコンピュータ・シミュレーションを適用すると、極小状態に留まってしまい、初期状態に計算結果が強く依存してしまう。一方、マルチカノニカルモンテカルロ法では、非ボルツマン因子による人工の統計集団に基づいており、ポテンシャルエネルギー空間上のランダムウォークを実現することで、エネルギーの極小状態に留まってしまふのを防ぐ。本研究でもこの方法を用いて、より大きな系について計算することを目指している。

### [計算手法]

モンテカルロ法で得られるエネルギー分布  $P(E)$  は、状態密度  $n(E)$ 、重み関数  $W(E)$  とすると、

$$P(E) = n(E)W(E)$$

通常のカノニカルモンテカルロ法では、重み関数としてボルツマンの重み関数に  $\exp(-\beta E)$  を使うが、マルチカノニカルモンテカルロ法では全エネルギー領域を均一にサンプリングするため、すなわち得られるエネルギー分布  $P_{mu}(E)$  を一定にするため、 $W(E)$  としてマルチカノニカル重み関数  $W_{mu}(E)$  を導入する。

$$P_{mu}(E) = n(E)W_{mu}(E) = \text{const.}$$

また、次の関係を利用して元の分布  $P(E)$  が得られる。

$$n(E) = W_{mu}^{-1}(E)P_{mu}(E)$$

$$P(E) = \frac{n(E)\exp(-\beta E)}{\sum_E n(E)\exp(-\beta E)}$$

また、分配関数  $Z$  は

$$Z = \sum_E n(E)\exp(-\beta E)$$

自由エネルギー  $G$ 、エンタルピー  $H$ 、エントロピー  $S$  はそれぞれ、

$$G = -kT \ln Z$$

$$H = \left\{ \sum_E n(E) \exp(-E/kT) E \right\} / Z$$

$$S = (H - G) / T$$

となる。

### [ $\Delta\Delta G$ マップの計算方法]

塩基配列の主溝側の格子 (0.5 Å 間隔) を核酸塩基の平面と同一平面に定義し、アミノ酸側鎖の  $C_\alpha$  原子をこの格子の中に置く (図 1)。  $C_\alpha$  原子を中心として側鎖の配向、およびねじれの角の組を変化させ、1,000,000 ステップのモンテカルロシミュレーションを行った。これらの構造それぞれについて系のエネルギーを力場により求めた。非結合原子間の相互作用エネルギーには *ab initio* potential[2]を使用した。これは、*ab initio* MO 法計算による相互作用エネルギーを再現するようにパラメータが導かれているものである。各格子上的  $\Delta G$ 、 $\Delta H$ 、 $T\Delta S$  を計算し、相互作用エネルギーの最小値  $\Delta E_{\min}$ 、その構造などの情報を得た。

$C_\alpha$  原子が核酸塩基対から遠く離れており相互作用していないときの対応する値を引くことにより、 $\Delta\Delta G$ 、 $\Delta\Delta H$ 、 $T\Delta\Delta S$ 、 $\Delta\Delta E_{\min}$  としマップを描いた (図 2)。系の温度は 298.15K とした。

### [結果]

アスパラギン側鎖と A・T 塩基対の  $\Delta\Delta G$  マップを作成し、システムティックサンプリング法[1]による結果とほぼ同じ結果が得られることを確認した。

現在、より大きな系として核酸塩基が数対スタッキングしているものとアミノ酸側鎖間の自由エネルギーマップを計算中である。

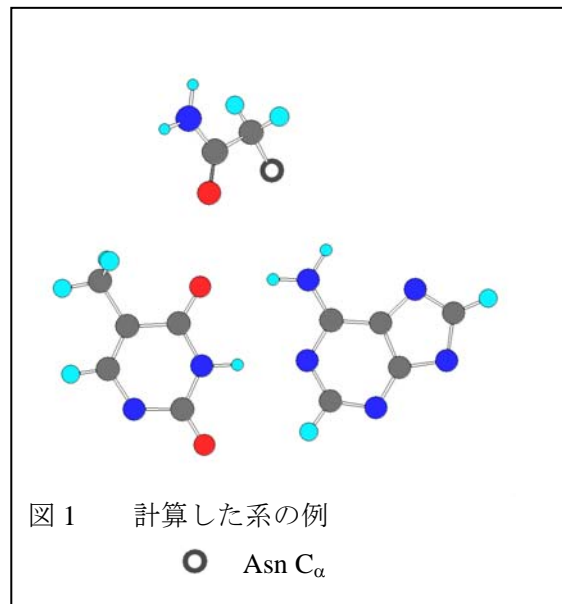


図 1 計算した系の例

○ Asn  $C_\alpha$

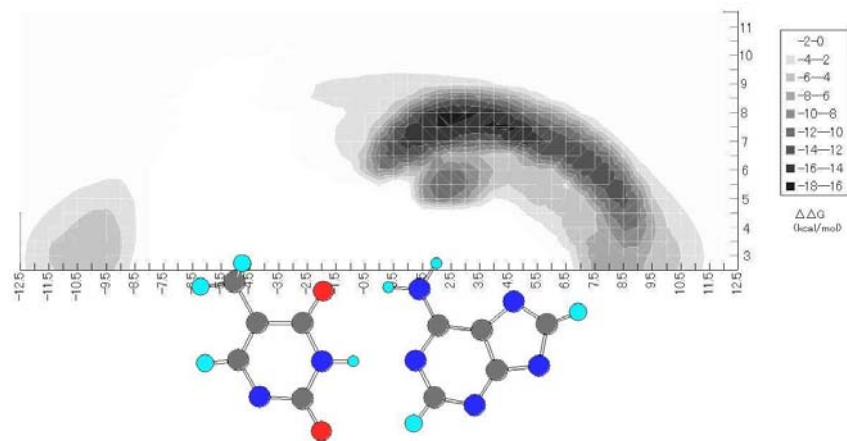


図 2  $\Delta\Delta G$  マップの例 (Asn 側鎖)

[1] Yoshida, T.; Nishimura, T.; Aida, M.; Pichierri, F.; Gromiha, M., M.; Sarai, A., *Biopolymers*, **61**, 84-95, 2002.

[2] Aida, M.; Corongiu, G.; Clementi, E., *Int. J. Quant. Chem.*, **42**, 1353-1381, 1992

[3] Sayano, K.; Kono, H.; Gromiha M.; Sarai A. *J Comp Chem*, **21**, 954-962, 2000