

平成21年 5月19日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19570156

研究課題名 (和文) α/β の両二次構造を含む50残基の蛋白質の自由エネルギー地形を求める研究課題名 (英文) Computation of the free-energy landscape of a protein involving α and β secondary-structure elements

研究代表者

肥後 順一 (HIGO JUNICHI)

大阪大学・臨床医工学融合研究教育センター・特任研究員

研究者番号：80265719

研究成果の概要： α/β の両方の二次構造を含む50残基のタンパク質 Pina WW domain の自由エネルギー地形を求めるために、水をあらわに取り込んだ全原子タンパク質モデルでマルチカノニカル分子動力学計算を行った。天然構造から変性構造までを含む多様な立体構造集団を得て、自由エネルギー地形を求めた。シミュレーションは安価な小規模クラスターマシンを使用した。また、多数本のマルチカノニカルランを統合し、構造探索の効率を高める手法を開発した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
20年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物化学・生物物理学

キーワード：フォールディング、自由エネルギー地形

1. 研究開始当初の背景

タンパク質の折れ畳み現象を、計算機科学を用いて解明することは、2000年に入り日本とアメリカで盛んに行われるようになった。そのアプローチには、様々なものがあり、タンパク質を単純にモデル化したものから、厳密に取り扱うものまで多数ある。

最も厳密なモデル（水をあらわに取り込んだ全原子タンパク質モデル）を用いて、第一原理的（物理化学的）なアプローチでタンパク質立体構造の自由エネルギー地形を求める研究では、この研究課題が始まる前に我々が行った40残基タンパク質が世界の

トップであった。したがって、50残基というポリペプチド長を持ち、 α/β の両方の二次構造を含むタンパク質の自由エネルギー算出は、ポリペプチドの長さにおいても立体構造の複雑さという点でも、本研究課題の開始時（また現在も）は前人未到のものであった。

2. 研究の目的

α/β の両方の二次構造を含む50残基のタンパク質 Pina WW domain (PDB ID = 2JV4; NMRにより立体構造決定されている)の自由エネルギーを、物理化学的に妥当かつ高

効率的な計算手法であるマルチカノニカル分子動力学 (McMD) シミュレーションで求める。研究は比較的安価な計算機 (小規模のクラスターマシン) で行う。加えて、今後さらに大きなタンパク質の自由エネルギー計算を行うための計算技術を開発する。

3. 研究の方法

自由エネルギー算出の対象として、多数のタンパク質の中から、 α/β の両方の二次構造を含み 50 残基のタンパク質 Pina WW domain を選んだ。このタンパク質をあらゆる水分子の環境中に置き、全原子モデルでマルチカノニカル分子動力学計算を行う。通常の分子動力学 (カノニカル分子動力学) で立体構造サンプリングをおこなうと、タンパク質の立体構造は準安定構造にトラップされてしまい、天然構造に行き着く事はない。マルチカノニカル分子動力学法は、エネルギー障壁を駆け上る構造変化を促進することで、トラップを回避できる。複雑なポテンシャル曲面をもつ系の立体構造サンプリングを高効率で行うのに適した計算手法である。得られた計算データを、re-weighting という手法で処理し、任意の温度での自由エネルギー地形を導く事ができる。計算機としては、Xeon のマルチコア (8 コア) のマシン 3 台 (計 24 コア) により行う。

4. 研究成果

あらゆる水の溶媒環境の中で Pina WW domain の McMD シミュレーションを行い、これを完了した。安価なマシンで行ったのでシミュレーションには 1 年間の時間を要した。変性構造から計算を出発し、シミュレーションの出発構造から変性構造まで、多様な立体構造が得られた。現在、論文を準備している。50 残基のタンパク質のフォールディングシミュレーションを行おうとすると、通常、世界最速の計算機でも数十年を要すると考えられる。例えば 2005 年当時世界最速であった Blue Gene/L はタンパク質フォールディングを課題の一つに挙げて開発された。世界最速の目標は達成されたが、タンパク質フォールディングが実現されたというニュースはもたらされなかった。

マルチカノニカル分子動力学法は、それ自体通常のカノニカル分子動力学法よりも格段に高い構造サンプリング効率を持つ。しかし、今後さらに長いポリペプチド鎖を計算していく上では、さらに効率を上げることは不可欠である。なぜなら、探索すべきタンパク質構造空間は、ポリペプチド鎖の長さのべき関数になっているからである。そこで、多数本のマルチカノニカルシミュ

レーションを統合し、自由エネルギー地形を得る手法を開発した。この方法の特徴は、シミュレーションの並列化効率が常に 100% であることである。

さらに、ポリペプチド鎖の立体構造形成において、溶媒の及ぼす効果をきちんと評価できることが、全原子モデルで自由エネルギー地形を得るためには重要である。ヒューマニンと呼ばれる 24 残基ペプチドは、水中ではランダム構造、トリフロロエタノール/水混合溶媒中ではヘリックス構造をとる。マルチカノニカル分子動力学計算で、このペプチドの自由エネルギー地形を計算したところ、立体構造の溶媒依存性の実験値 (CD) を良く再現した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. J. Higo, N. Kamiya, T. Sugihara, Y. Yonezawa, H. Nakamura, "Verifying trivial parallelization of multicanonical molecular dynamics for conformational sampling of a polypeptide in explicit water" *Chem. Phys. Lett.* **473**, 326–329 (2009). (査読有)
2. T. Sugihara, J. Higo, H. Nakamura, "Parallelization of Markov chain generation and its application to the multicanonical method" *J. Phys. Soc. Jpn.*, in press (2009). (査読有)
3. Takanori Sugihara, Junichi Higo, Haruki Nakamura, arXiv:0812.2964 (2009). (査読無)
4. R. Yagisawa, N. Kamiya, J. Ikebe, K. Umezawa, J. Higo, "Structure dependency of a 24-residue peptide humanin on solvent and preferential solvation by trifluoroethanol studied by multicanonical sampling", *Chem. Phys. Lett.* **455**, 293–296 (2008). (査読有)

[学会発表] (計 24 件)

1. 肥後順一, "アルツハイマー β アミロイドペプチド構造の分子シミュレーション"、物理学会年会 (春)、2009 年 3 月 29 日、東京
2. R. Yagisawa, N. Kamiya, A. Yamagishi, J. Higo, "Structure variation of a 24-residue peptide on solvent, and preferential solvation by trifluoroethanol by multicanonical sampling", 生物物理学会年会、2008 年 12 月 3 日、福岡
3. J. Ikebe, J. Higo, H. Nakamura, "Multicanonical molecular dynamics simulation

- of a protein with 57 residues in explicit water”, 生物物理学会年会、2008年12月3日、福岡
4. K. Ikeda, J. Higo, K. Tomii, Identification of essential variables for medium-size protein-segment and application to structural class assignment”, 生物物理学会年会、2008年12月4日、福岡
5. J. Ito, Y. Sonobe, K. Ikeda, K. Tomii, A. Yamagishi, J. Higo, “Two types universality of a fold universe of 50-residue segment”, 生物物理学会年会、2008年12月4日、福岡
6. K. Umezawa, R. Morikawa, H. Nakamura, J. Higo, “Fair current, vortex, and drying/wetting water flow around lysozyme investigated by molecular dynamics simulation”, 生物物理学会年会、2008年12月5日、福岡
7. N. Kamiya, J. Higo, “Brownian dynamics simulation of hERG potassium ion channel and development of an accurate molecular docking method for protein and ligand”, The 3rd MEI International Symposium, 2008, Nov. 30, San Francisco, USA.
8. 神谷成敏, 米澤康滋, 中村春木, 肥後順一, “マルチカノニカル分子動力学法によるアミロイドペプチドの会合シミュレーション”, 物理学会年会(秋)、2008年9月20日、山形
9. 梅澤公二, 肥後順一, 中村春木, 田代櫻子, 神藤平三郎, “蛋白質周辺における水分子の協調的挙動の分子動力学シミュレーションによる解析”, 物理学会年会(秋)、2008年9月20日、山形
10. 池部仁善, 神谷成敏, 伊東純一, 神藤平三郎, 中村春木, 肥後順一, “マルチカノニカル分子動力学シミュレーションによって描かれる disordered protein (水中アミロイド β 12-36 残基断片)の自由エネルギー地形”, 物理学会年会(秋)、2008年9月20日、山形
11. 肥後順一, 池部仁善, 神谷成敏, 中村春木, “アルファ/ベータ両方の二次構造要素を含む 40 残基蛋白質のフォールディングシミュレーション”, 物理学会年会(秋)、2008年9月22日、山形
12. J. Higo, N. Kamiya, “An enhanced conformational sampling of a 40-residue protein consisting of alpha and beta secondary structures in explicit solvent”, The Joint 2nd Pacific Rim International Conference on Protein Science and 4th Asian-Oceania Human Proteome Organization, 2008年6月24日、ケアンズ、オーストラリア
13. N. Kamiya, Y. Yonezawa, H. Nakamura, J. Higo, “Assembly simulation of four peptide chains in explicit water by multicanonical molecular dynamics”, The Joint 2nd Pacific Rim International Conference on Protein Science and 4th Asian-Oceania Human Proteome Organization, 2008年6月24日、ケアンズ、オーストラリア
14. 神谷成敏, 米澤康滋, 中村春木, 肥後順一, “マルチカノニカル分子動力学法によるアミロイドペプチド4本鎖の会合シミュレーション”, 蛋白質科学会年会、2008年6月10日、東京
15. 池部仁善, 神谷成敏, 伊東純一, 神藤平三郎, 肥後順一, “Disordered protein である水中アルツハイマー β アミロイドペプチドA β (12-36)の自由エネルギー地形”, 蛋白質科学会年会、2008年6月10日、東京
16. 肥後順一, 池部仁善, 神谷成敏, 中村春木, “アルファ/ベータ両二次構造を含む40残基蛋白質の立体構造サンプリング”, 蛋白質科学会年会、2008年6月11日、東京
17. 梅澤公二, 肥後順一, 山岸明彦, 中村春木, 田代櫻子, 神藤平三郎, “蛋白質周辺における水の協調的な流れの分子動力学シミュレーションによる解析”, 蛋白質科学会年会、2008年6月11日、東京
18. J. Higo, N. Kamiya, “Prediction of protein structure from the free-energy landscapes” The 2nd MEI International Symposium, 2007, Dec. 8, Osaka.
19. J. Higo, J. Ikebe, N. Kamiya, H. Nakamura, H. Shindo, “Conformational sampling of a 40-residue protein consisting of alpha and beta secondary-structure elements in explicit solvent”, 情報計算化学生物学会2007年大会、2007年10月4日、広島
20. J. Ikebe, N. Kamiya, J. Ito, H. Shindo, A. Yamagishi, J. Higo, “Free-energy landscape of the disordered state of an Alzheimer’s beta amyloid peptide in water studied by multicanonical molecular dynamics”, 情報計算化学生物学会2007年大会、2007年10月4日、広島
21. K. Umezawa, J. Higo, A. Yamagishi, S. Tashiro, H. Shindo, “Collective water flows around a protein: a novel insight into explicit solvent characteristics”, 情報計算化学生物学会2007年大会、2007年10月4日、広島
22. Y. Sonobe, J. Ito, A. Yamagishi, K. Tomii, J. Higo, “Structure universe of 50-residue protein segments constructed by residue-residue native contacts”, 情報計算化学生物学会2007年大会、2007年10月5日、広島
23. R. Yagisawa, N. Kamiya, A. Yamagishi, J. Higo, “Free-energy landscapes of humanin in water and in TFE/water using multicanonical molecular dynamics”, 情報計算化学生物学会2007年大会、2007年10月5日、広島
24. N. Takano, N. Hamasaki, H. Miyagawa, A. Yamagishi, J. Higo, “A process of protein-

ligand approach mediated by solvent-dipole field”,情報計算化学生物学会 2007年大会、2007年10月5日、広島

〔図書〕(計 1件)

1. 肥後順一、“蛋白質の水和とフォールディング”、「物性研究」(物性研究刊行会)Vol. 91, No. 2, 116-120 (2008).

6. 研究組織

(1)研究代表者

肥後 順一 (HIGO JUNICHI)

大阪大学・臨床医工学融合研究教育センター

・特任研究員

研究者番号：80265719

(2)研究分担者

(3)連携研究者