

2B12

差分距離行列情報による蛋白質構造変化探索の新手法

○米澤康滋¹

¹ 近大先端研、CREST

yonezawa-wk@waka.kindai.ac.jp

蛋白質の大きな構造変化はその機能と深く関連しており協調的な集団運動を伴う。この構造変化はノーマルモード法や主成分解析法で抽出されて来た。また、ターゲット MD では、主成分解析法で得られた固有ベクトルに対してエネルギーまたは力を加える事で終状態への遷移を誘起している。

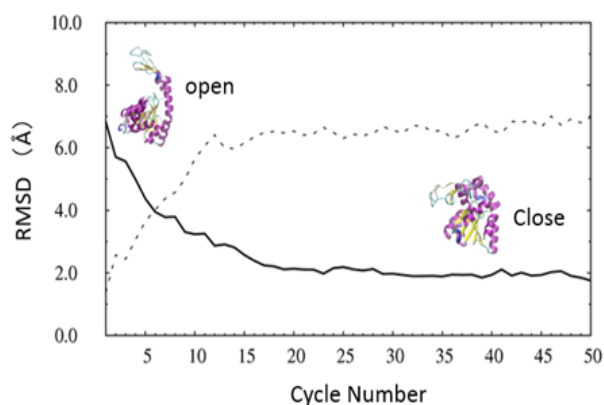
本発表では、分子シミュレーションを用いた協調的な運動の抽出に蛋白質の「距離行列」が有用であることを示したい。距離行列は蛋白質の原子対間距離を行列表現したもので、これまで蛋白質分子モデリング等に使われてきた。

本手法の概要：初状態と終状態構造が明らかな蛋白質を用いる。分子シミュレーション中に得られる中間状態に対して初状態からの差分距離行列を計算して、初状態と終状態の差分距離行列との類似度が高い中間状態を選び出し、新たな初状態として分子シミュレーションを繰り返すことで、迅速かつ簡便に一連の中間構造遷移パスを生成することができる。研究対象蛋白として実験と理論で良く研究されている Adenylate Kinase (Adk) を計算対象とした。Adk は 2 つの ADP から AMP と ATP を合成する重要な酵素で、機能を発揮する為にたいへん大きな構造変化をする事が知られている。

分子動力学シミュレーションプログラムは gromacs4.5.5 を用いた。Adk の PDB 構造を周期的境界条件に置き、溶媒は TIP3P モデル、150mM のイオン強度とした。相互作用等の設定及びパラメータはデフォルトで使われているセットを用いた。距離行列の類似性評価には、新規な指標として規格化されたフロベニウス内積を用いている。

初状態 (PDBID:4ake) から出発して終状態 (1ake) に至る構造遷移パスを本研究手法で生成した。図 1 は初状態から出発して終状態に至る構造変化を、4ake (破線) 及び 1ake (実線) をレファレンスとしてプロットしたものである。発表時にその詳細について解説しご議論頂きたい。

図 1 本手法による構造遷移パス



Reference

[1] Y.Yonezawa, J. Compt. Chem in press.