

2P13

## 高次元アルゴリズムを用いた Enkephalin の構造解析(II)

土屋 恭平<sup>1</sup>、寺前 裕之<sup>1</sup>、石元孝佳<sup>2</sup>、渡邊寿雄<sup>2</sup>、長嶋雲兵<sup>2</sup>

<sup>1</sup>城西大学理学部(〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1番1号)

<sup>2</sup>産業技術総合研究所計算科学研究部門、科学技術振興機構

(〒305-8568 つくば市梅園1-1-1 中央第二、〒332-0012 埼玉県川口市本町4-1-8)

### 【緒言】

近年、薬剤等の高分子やタンパク質、酵素などの生体分子の三次構造を理論的観点から解析することが重要視されている。これは、高分子の三次構造を実験的ではなく理論的に解析することにより、薬剤開発の効率を向上させると共に、タンパク質の特定の部位にのみ働く薬剤を理論的に開発することができるなど、様々な分野への応用が期待できるためである。

タンパク質や酵素などの生体分子の構造解析において、理論的手法である分子動力学(Molecular Dynamics, MD)法が広く用いられてきた。これは、MD法が生体分子の構造解析に有効であると認められているためである。しかし、通常のMD法を用いてタンパク質や酵素、DNAなどの複雑な生体高分子を計算する場合、多くの局所安定構造が広範囲に亘って存在するため、それら局所安定構造の一つに停滞してしまう傾向がある。一旦局所安定構造に停滞してしまうと抜け出すことは困難であり、そのため最安定構造を探索することも困難となる。したがって、本研究で用いたタンパク質の Enkephalin のような複雑な分子の構造解析を行う場合、通常のMD法では局所安定構造に停滞する可能性が高くなる。

そこで本研究では、高次元アルゴリズム(Hamiltonian Algorithm, HA)を組み込んだMD法を用いた。高次元アルゴリズムとは最適化手法の一つで、最安定構造の探索が困難であるMD法を改善し、局所安定構造に停滞し難く、最安定構造を探索し易くする手法である。この高次元アルゴリズムを用いて Enkephalin の立体構造解析を行ったので報告する。なお、高次元アルゴリズムを用いるためには、混合性が成り立っている必要がある。そのため、混合性を擬似的に成り立たせる工夫を行っている。その工夫を mixing と呼び、混合性の程度を表す数値を mixing 係数と呼んでいる。

### 【計算方法】

計算には Komeiji 等により開発され、高次元アルゴリズムを組み込み改良した Peach プログラムを用いた。計算対象である実在タンパク質の Enkephalin には、末端が Leu(以下 Leu-Enkephalin)と Met(以下 Met-Enkephalin)の2種類が実在しており、これら2種類の直鎖を計算対象として構造解析を行った。

計算条件として、初期温度は 300K、500K とした。時間刻みは 0.2fs として 300 万 step の計算を行い、各シミュレーション時間は 600ps とした。また、高次元アルゴリズムを用いた場合と用いなかった場合を比較するため、高次元アルゴリズムを用いた場合は mixing 係数を 0.1 とし、用いなかった場合は mixing 係数を 0.0 として計算を行った。

## 【結果と考察】

図1に300KにおけるLeu-Enkephalinのエネルギートラジェクトリーを示した。mixing0.1の場合はmixing0.0の場合に比べ、より低いエネルギートラジェクトリーを示している。これは、高次元アルゴリズムを用いた場合が、用いない場合に比べて局所安定構造に停滞し難く、より安定な構造へ遷移していると考えられ、そのことから、mixing0.0の場合よりもmixing0.1の場合は、より様々な構造に変化しながら、探索を行っていると考えられる。

次に図2に300KにおけるLeu-Enkephalinの二面角分布を示した。これは、Leu-Enkephalinの第二アミノ酸であるGlyの二面角の分布を表したものである。mixing0.0の場合とmixing0.1の場合を比較すると、mixing0.1にはmixing0.0の分布にはない分布が確認できる。このことから図1の考察と同様に、mixing0.0の場合に比べ、より様々な構造を探索していると考えられる。また、mixing0.0で確認できる分布が、mixing0.1では増減している。これは、より安定な構造を探索する回数が増えたためであると考えられる。

他の初期温度とmixingにおいても同様の計算を行ったので、当日報告する。

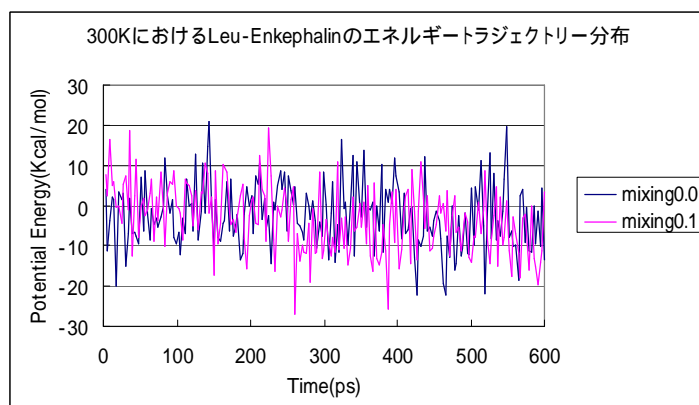


図1. 300KにおけるLeu-Enkephalinのエネルギートラジェクトリーの分布

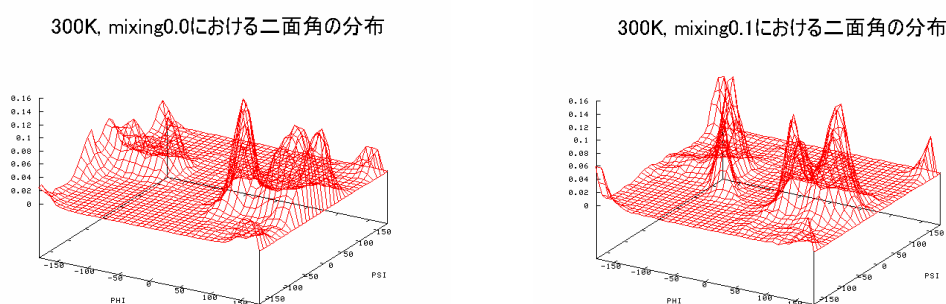


図2. 300KにおけるLeu-Enkephalinの二面角分布

## 参考文献

- 1) Shinjo, K. and Sasada, T. *Phys. Rev.*, **E54**, 4686(1996).
- 2) Ohtawara, K. and Teramae, H., *Chem. Phys. Lett.* **390**(2004) 84-88.
- 3) Komeiji, Y. Haraguchi, M., Nagashima, U., *Parallel Computing* **27**(2001) 977-987.
- 4) Sugita, Y. and Okamoto, Y. *Chem. Phys. Lett.*, **314**(1999) 141-151.