

熱振動を考慮した配座空間探索

○篠原 哲平、後藤仁志

豊橋技術科学大学(〒441-8580 愛知県豊橋市天伯町字雲雀ヶ丘 1-1)

・はじめに

タンパク質のフォールディング過程や生理活性のメカニズムなどの解明には、生体内での構造変化、すなわち、タンパク質の有意な立体配座とその変位過程を明らかにすることが重要である。しかし、現時点では、タンパク質の配座空間における有意な領域を見つけ出し、その周囲のみを効率良く網羅することは極めて困難である。そこで本研究では、実験で求められたタンパク質のある1つの立体構造を基準としたときに起こり得る構造変化を、基準振動解析に基づく振動モードを利用して網羅的に探索する方法を提案する。この探索法は、CONFLEX において初期構造に加える変形操作として開発中の Torsional Libration を応用した。ここでは、PDB に登録されている PTH レセプターの N 末端側 31 残基の NMR 構造(1BL1: Figure 1)を例に説明する。

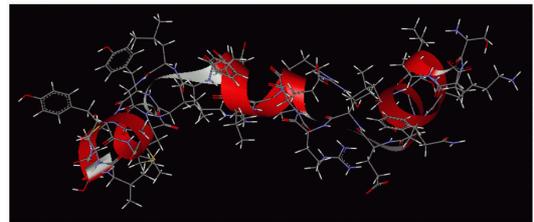


Figure 1. PTH Receptor N-Terminus Fragment

・Torsional Libration

Torsional Libration では、初期構造に対して基準振動解析を内部座標系で求め、低波数振動に対応する振動モードを用いて次のような構造変形を行う。

- あらかじめ設定した振動数の上限値以下の振動モード i を選択し、そのモードのねじれ角変位ベクトル \mathbf{v}_i を得る。
- \mathbf{v}_i の最大ねじれ角変位を、 1.0° になるよう規格化し、 \mathbf{v}'_i を求める。
- 初期構造は直交座標系であるので、内部座標系に直した構造 \mathbf{X}_0 を求め、 \mathbf{v}'_i を $n (=1, \dots, 180^\circ)$ 倍したものを加えて、構造 $\mathbf{X}_{i,\pm n}$ を生成する。
- また、 \mathbf{v}'_i を $-n$ 倍したものを加え、逆方向の構造についても同様に生成する

$$\mathbf{X}_{i,\pm n} = \mathbf{X}_0 \pm n\Delta\mathbf{v}'_i \quad n = 1, \dots, 180^\circ$$

- 更に、波数の近い振動モードをカップリングしたモードについても同様に調べる。

・振動モードの解析

ここでは探索する前に行った、主な低波数振動の振動モードの様子を示す。この NMR 構造は擬対称な構造であるため、Figure 2 に示したように、対称性および逆対称性の振動モードが低波数側に現れた。モード 1 では、

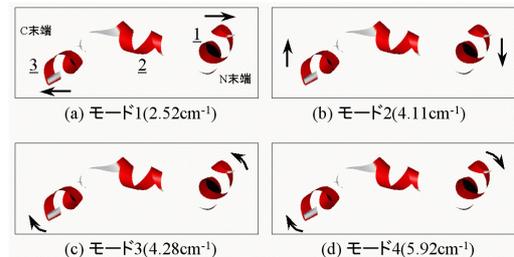


Figure 2. 振動モード毎の振動の様子

ヘリックス 1 と 3 がヘリックス 2 に対して、開いたり閉じたりする振動の様子が見られ、Table 1 よりヘリックス 2 の C 末端側 VAL16 の ϕ 角と PHE17 の ϕ , ψ 角が大きく変位していることが確認できる。この場合、ヘリックス 1 と 3 の形は維持されつつ変位している。モード 2 ではヘリックス 1 と 3 が逆方向にすれ違うような振動であった。大きく振動している結合はヘリックス 1,2 間のループ内 ARG12 の ϕ 角と、ヘリックス 2,3 間のループに接するヘリックス 3 の N 末端側 ILE23 の ϕ , ψ 角であった。モード 3 と 4 では、ヘリックス 1 と 3 が対称および逆対称にねじれるような振動モードが確認された。両方ともヘリックス 1 の C 末端側 ASN9 の ϕ 角および THR8 の ϕ , ψ 角が大きく変位する結果が得られた。

なお、本学会では実際に Torsional Libration で行った構造変化の過程と、その変化の結果として得られる新しい配座異性体を含めて議論する。

Table 1. 振動モード毎の主鎖のねじれ角の内、大きく変形する箇所上位3つ

No.	Freq./cm ⁻¹	Torsion Lib. Mode[°]					
		Max.		2nd Max.		3rd Max.	
		Bond	Disp	Bond	Disp	Bond	Disp
1	2.52	VAL 16 ψ	-3.73	PHE 17 ψ	-2.92	PHE 17 ϕ	2.26
2	4.11	ARG 12 ψ	2.06	ILE 23 ψ	2.03	ILE 23 ϕ	-2.02
3	4.28	ASN 9 ψ	4.20	THR 8 ψ	4.12	THR 8 ϕ	3.01
4	5.92	ASN 9 ψ	-6.14	THR 8 ψ	-4.00	THR 8 ϕ	-3.11
5	6.57	GLU10 - THR11	-2.56	PHE 17 ψ	1.84	THR 25 ψ	-1.57
6	8.21	MET 22 ψ	-3.69	ILE 23 ψ	3.45	ARG 19 ψ	2.80
7	10.02	ASN 9 ψ	3.14	THR 8 ϕ	2.51	VAL 26 ψ	-2.29
8	11.01	THR 25 ψ	3.14	ILE 23 ψ	1.86	VAL 16 ψ	1.76
9	11.85	ILE 23 ϕ	-3.10	ARG 19 ϕ	2.23	VAL 4 ϕ	2.16
10	13.86	VAL 4 ϕ	5.14	ALA 3 ψ	-3.50	LYS 5 ϕ	2.86