

DNA 結合タンパク質のシミュレーションによる研究

横浜市立大学大学院国際総合科学研究科 木寺詔紀

これまでのNMRによるタンパク質の立体構造解析では、溶媒環境を考慮しないため、真空中の過大な静電相互作用を回避する目的で荷電を0にしたdistance geometry計算が行われてきた。そのため、静電相互作用が支配的であるDNAを含む系などでは、結果として得られる構造に大きなbiasが生ずる可能性を排除することができない。さらに、NOE情報の乏しい溶媒領域に露出した部分や運動性の高い領域に関しては、元来、実験データとは別の付加的な情報を使わない限り正確な構造決定ができないという問題もある。

近年、計算機の性能向上に伴い水分子やイオンを含んだ現実に近い系でのシミュレーションが可能となってきた。そこで、水分子をあらわに考慮し、静電相互作用を正しく取り入れることで、より系の状態を正しく反映したdistance geometry計算を行うことができるようになった。さらに、精密な環境のもとでの計算からは、より妥当な付加情報を与えることができるため、実験データだけでは決まらない構造部分を精密に決定できる可能性が出てきた。

本研究では、PhoBのDNA結合ドメインの単体とDNAとの複合体のNMR構造解析情報（岡村、西村）を用いて、水及びイオン存在下でのdistance geometry計算を行った。さらに、simulated annealingを常温の分子動力学シミュレーションに先立って行うことで、より広い構造空間を探索し、エネルギー的により妥当な構造を構築することを可能とした。

計算は、CNS (Brünger) において用いられている拘束関数を導入した分子動力学計算プログラムMARBLE (池口ら) により、CHARMM22、CHARMM27、TIP3Pを力場として用いて行った。静電相互作用はPMEを用いて計算し、水素原子を含む原子団は剛体として扱った。そして、水溶液環境下でのNOE情報に基づく拘束条件下での構造の特徴とくに、DNA・タンパク質複合体のインターフェイスに関する構造、水素結合及び、複合体近傍に存在する水の分布に関して詳細な検討を行った。さらに、実験で得られる動的情報、結晶構造との比較も行った。