

## 構造と機能に関わる蛋白質の自由エネルギー地形探索

(近大先端技研・理研情報基) ○米澤 康滋

**[序]** 蛋白質の自由エネルギー地形は、蛋白質フォールディングおよび蛋白質機能発現過程を理解する上で欠かせない重要な知見である。蛋白質は、本質的に超多自由度系であり、極めて多数の(準)安定な構造領域が高い自由エネルギー障壁で分断されて存在していることが理論・実験から指摘されている。その結果として構造形成や機能発現に関わる蛋白質分子過程は数マイクロ秒から、数秒に及ぶ時間スケールを持つ。従って通常の分子動力学シミュレーション等による蛋白質の構造空間探索(サンプリング)は、現在最先端の高速計算機システムを駆使しても不可能である。

**[拡張アンサンブル法]** 通常の分子シミュレーションによる構造空間探索の問題を克服するために、カノニカルなボルツマン重み関数以外の人工的に拡張された重み関数を利用するアンブレラサンプリング法<sup>[1]</sup>、自由エネルギー摂動法等の様々なサンプリング方法が提案されている。マルカノニカル法は拡張アンサンブル法の一つであり、温度空間を反応座標としてこの空間内でランダムウォークを実現する重み関数を用い、通常のシミュレーションによるサンプリング効率を数桁以上向上させることができる。我々はマルチカノニカル法を用いて蛋白質の構造機能に関する自由エネルギー地形を決定する研究および拡張アンサンブル理論の開発を推進している。

本発表では(1)マルチカノニカル法分子動力学シミュレーションを、ダイナミックに構造分布を変えて転写制御に重要な役割を果たす RNA ポリメラーゼ II の C 末端領域(CTD)の構造空間探索に適用して、その転写分子過程段階に依存して変化する CTD への化学修飾が転写制御機能に与える影響を明らかにした研究<sup>[2]</sup>と、(2)マルチカノニカル法をパリネロ等が開発したメタダイナミクス法と組み合わせて両者の利点を活かしてお互いの弱点を補う新規なサンプリング方法論<sup>[3]</sup>について紹介する。加えて最近提案された蛋白質構造変化を効率よく捉える新手法も併せて紹介したい。

### [参考文献]

[1] Y. Yonezawa *et al*, J. Am. Chem. Soc., 131 (12), pp 4535–4540, 2009

[2] Y. Yonezawa, 分子科学討論会、京都、2013

[3] Y. Yonezawa, H. Shimoyama, H. Nakamura, Chem. Phys. Lett. vol. 501, p598-602, 2011