慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	水素結合の方向性が蛋白質2次構造形成に与える影響
Sub Title	Effects of hydrogen-bond directionality on stabilities of protein secondary structures
Author	芝口, 友隆(Oroguchi, Tomotaka)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究の目的は、生体分子の機能発揮機構において重要な相互作用である水素結合の方向性が、蛋白質構造において重要な構造要素である2次構造形成にどのような影響を与えるかを調べることである。昨年度までの研究において、研究代表者は、原子内の電荷分極を考慮しない従来の力場モデルを用いた分子動力学（MD）シミュレーションでは水素結合を正しく取り扱えないことを明らかにしてきた。昨年度は新たに、水素結合の取り扱い方に違いがある水モデルと蛋白質力場の組み合わせを数種類試し、蛋白質の二次構造安定性に違いがあるかを調べた。 力場テストに用いる蛋白質にはグルタミン酸脱水素酵素（GDH）を用いた。研究代表者は、これまで溶媒を露わに取り扱う全原子MDシミュレーションを用いた研究によって、GDHは溶液中において大きな機能的動きを行っており、その動きはGDHの水和状態に相関していることが明らかにしてきた。しかしながら、近年のクライオ電子顕微鏡観察により、MDシミュレーションにおいては一部壊れていた二次構造が実際の溶液中では安定であることが明らかになった。そこで、本研究では、比較的新しい蛋白質力場モデルであるCHARMM27・ff99SBildnnmr・ ff14SB・ ff15ipq・ff15FB等を、TIP3P・TIP4P・TIP3PFB等の幾つかの水分子力場モデルとの組み合わせにより、GDHの全原子MDシミュレーションを行い、二次構造安定性をクライオ電子顕微鏡観察の結果と比較した。その結果、水素結合の方向性を陰に考慮した力場モデルであるff15FBとTIP3PFBが最も実験結果を再現する組み合わせであるという知見を得た。 The object of this research is to reveal effects of hydrogen-bond (HB) directionality on stabilities of secondary structures, which are important structural elements for protein structures. In the studies so far, we have revealed that the force fields, which approximate an atomic charge distribution as a point charge, cannot reproduce the HB directionality observed in the X-ray crystallographic structures. In this project, we examined whether stabilities of secondary structures are effected by combinations of protein and water force fields which are different with each other in the manner of the treatment of HB directionality. We used glutamate dehydrogenase (GDH) as a test system. We have revealed that GDH undergoes large functional motions, which have strong correlations with changes of hydration structures, by using all-atom MD simulations with explicit water molecules. However, recent cryo-electron microscope (cryo EM) have also revealed that some secondary structures, which were unstable in our MD simulations, are stable in experimental solution condition. Therefore, in this study, we conducted several all-atom MD simulations, each of which used different combinations of protein and water force fields, and then compared the results of these MD simulations with those of cryo EM. The used protein force fields are CHARMM27, ff99SBildnnmr, ff14SB, ff15ipq and ff15FB. The used water force fields are TIP3P, TIP4P and TIP3PFB. The results have demonstrated that only the combination of ff15FB and TIP3PFB succeeded in reproducing the stability of secondary structures observed in cryo EM.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180187

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2018 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

2019 年 4 月 25 日

研究代表者	所属	理工学部	職名	専任講師	補助額	500 （特B）千円
	氏名	笠口 友隆	氏名（英語）	Tomotaka Oroguchi		

研究課題（日本語）

水素結合の方向性が蛋白質 2 次構造形成に与える影響

研究課題（英訳）

Effects of hydrogen-bond directionality on stabilities of protein secondary structures

１．研究成果実績の概要

本研究の目的は、生体分子の機能発揮機構において重要な相互作用である水素結合の方向性が、蛋白質構造において重要な構造要素である 2 次構造形成にどのような影響を与えるかを調べることである。昨年度までの研究において、研究代表者は、原子内の電荷分極を考慮しない従来の力場モデルを用いた分子動力学（MD）シミュレーションでは水素結合を正しく取り扱えないことを明らかにしてきた。昨年度は新たに、水素結合の取り扱い方に違いがある水モデルと蛋白質力場の組み合わせを数種類試し、蛋白質の二次構造安定性に違いがあるかを調べた。

力場テストに用いる蛋白質にはグルタミン酸脱水素酵素（GDH）を用いた。研究代表者は、これまで溶媒を露わに取り扱う全原子 MD シミュレーションを用いた研究によって、GDH は溶液中において大きな機能的動きを行っており、その動きは GDH の水和状態に相関していることが明らかにしてきた。しかしながら、近年のクライオ電子顕微鏡観察により、MD シミュレーションにおいては一部壊れていた二次構造が実際の溶液中では安定であることが明らかになった。そこで、本研究では、比較的新しい蛋白質力場モデルである CHARMM27・ff99SBildnnmr・ ff14SB・ ff15ipq・ff15FB 等を、TIP3P・TIP4P・TIP3PFB 等の幾つかの水分子力場モデルとの組み合わせにより、GDH の全原子 MD シミュレーションを行い、二次構造安定性をクライオ電子顕微鏡観察の結果と比較した。その結果、水素結合の方向性を陰に考慮した力場モデルである ff15FB と TIP3PFB が最も実験結果を再現する組み合わせであるという知見を得た。

２．研究成果実績の概要（英訳）

The object of this research is to reveal effects of hydrogen-bond (HB) directionality on stabilities of secondary structures, which are important structural elements for protein structures. In the studies so far, we have revealed that the force fields, which approximate an atomic charge distribution as a point charge, cannot reproduce the HB directionality observed in the X-ray crystallographic structures. In this project, we examined whether stabilities of secondary structures are effected by combinations of protein and water force fields which are different with each other in the manner of the treatment of HB directionality.

We used glutamate dehydrogenase (GDH) as a test system. We have revealed that GDH undergoes large functional motions, which have strong correlations with changes of hydration structures, by using all-atom MD simulations with explicit water molecules. However, recent cryo-electron microscope (cryo EM) have also revealed that some secondary structures, which were unstable in our MD simulations, are stable in experimental solution condition. Therefore, in this study, we conducted several all-atom MD simulations, each of which used different combinations of protein and water force fields, and then compared the results of these MD simulations with those of cryo EM. The used protein force fields are CHARMM27, ff99SBildnnmr, ff14SB, ff15ipq and ff15FB. The used water force fields are TIP3P, TIP4P and TIP3PFB. The results have demonstrated that only the combination of ff15FB and TIP3PFB succeeded in reproducing the stability of secondary structures observed in cryo EM.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）