

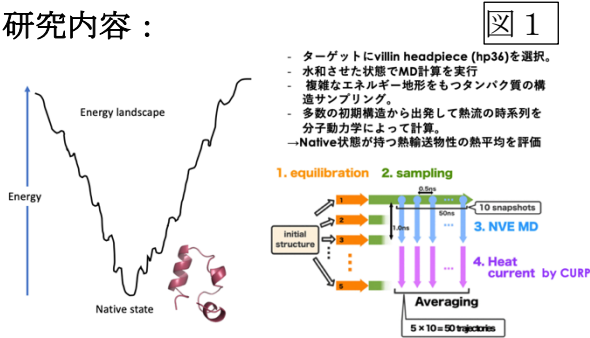
研究課題： タンパク質の部位選択的熱流解析法の開拓

メンバー： 倭 剛久、Tingting WANG, 片桐孝洋、森川裕英、斎藤 優、杉浦 航、在田陽一

研究概要：

ダイナミックに熱揺らぎするタンパク質分子の分子内部における熱流ベクトルを用いて、分子が動作する機構を解析できる。まず、タンパク質をアミノ酸単位に分割し、各アミノ酸内部で、あるいは異なるアミノ酸の間で局所熱流 h_{local} を定義する。すると、これらの h_{local} を用いて各部位の局所熱伝導度 λ_{local} を計算できる。もし、異なる部位の h_{local} がお互い無相関であれば、 λ_{local} の重み付き足し算で分子全体の熱伝導度 λ を再構成できる。ところが、これまでの計算によって、 h_{local} 間の相関が無視できないことがわかってきた。そこで、本研究では、異なる部位の h_{local} の間のcross correlationを繰り込んだ形で λ_{local} を計算する理論モデルを検証する。

研究内容：

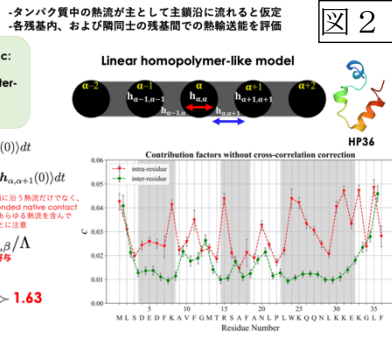


36残基のアミノ酸からなるタンパク質 (hp36) を水和させ、MDにより構造サンプリングを実施した。アンサンブルより50点のスナップショットを抽出し、NVE MDシミュレーションを50本実行することでタンパク質分子の熱流 h の時系列を得た。(図1)

Theoretical model

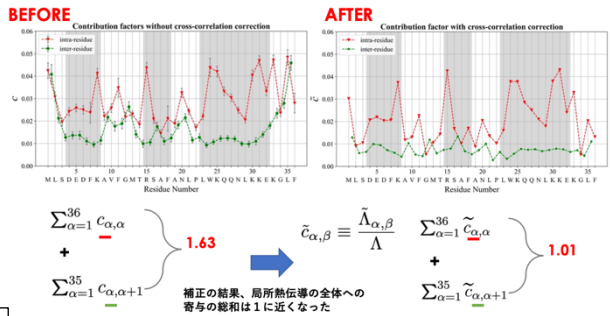
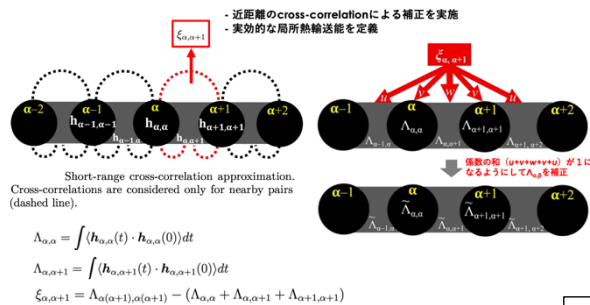
Overall, the contribution factor c :
 Intra-residue > Inter-residue
 Summation of c of intra- and inter-residue is much larger than 1,
 → Overestimated

Intra $\Lambda_{\alpha,\alpha} = \int (h_{\alpha,\alpha}(t) \cdot h_{\alpha,\alpha}(0)) dt$
 Inter $\Lambda_{\alpha,\alpha+1} = \int (h_{\alpha,\alpha+1}(t) \cdot h_{\alpha,\alpha+1}(0)) dt$
 total $\Lambda = \int (h(t) \cdot h(0)) dt$
 contribution factor $c(\alpha, \beta) \equiv \Lambda_{\alpha,\beta} / \Lambda$
 $\sum_{\alpha=1}^{36} c_{\alpha,\alpha} + \sum_{\alpha=1}^{35} c_{\alpha,\alpha+1} = 1.63$



次に部分熱流解析のモデルを構築した。アミノ酸 α 内の熱流 $h_{\alpha, \alpha}$ および隣接するアミノ酸 $\alpha, \alpha+1$ 間の熱流 $h_{\alpha, \alpha+1}$ を計算し、熱流は主鎖に沿ってのみ流れると仮定した。各々の部分熱流の自己相関関数(ACF)の時間積分($\Lambda_{\alpha, \alpha}$ 及び $\Lambda_{\alpha, \alpha+1}$)を総和すると、分子全体の熱流ACFの時間積分(Λ)の1.63倍となってしまった。(図2)

Cross-correlation Correction



そこで、部分熱流 ACF 間の近距離 cross-correlation(ξ)を用い、 $\Lambda_{\alpha, \alpha}$ 及び $\Lambda_{\alpha, \alpha+1}$

の補正を行なった。その結果、補正された部分熱流 ACF の時間積分の総和は Λ の 1.01 倍となり、1 %以下のエラーを達成した。(図 3)。

Volume and Residue-type Dependence

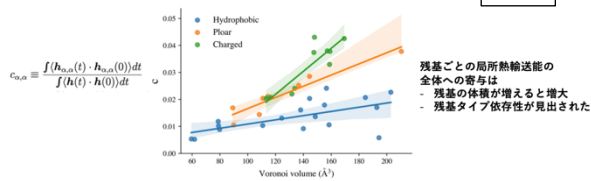


図 4

次に、アミノ酸の種別ごとにタンパク質の熱伝導度への寄与を調べた。すると、タイプごとに異なる局所熱伝導度が定義できそうであることが分かった(図 4)。

- ✓ The larger volume of residue, the more contribution to the overall heat current.
- ✓ Distinct residue type dependence

Density Dependence

Table 1. Thermal conductivity values of common polymers and metals at room temperature

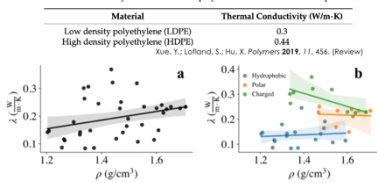


図 5

残基ごとの局所熱伝導度をアミノ酸残基の Voronoi 体積、局所熱流 ACF (図 5 の式) を用いて定義すると、局所熱伝導度は荷電アミノ酸 > 極性アミノ酸 > 疎水性アミノ酸の順に減少することが分かった。また、局所密度と局所熱伝導度の相関は予想よりも緩やかであることが分かった。

- ✓ The local thermal conductivity weakly depends on the local density.
- ✓ $\lambda_{\text{charged}} > \lambda_{\text{polar}} > \lambda_{\text{hydrophobic}}$

文献・発表：

- [1] T. Yamato, T. Wang, W. Sugiura, O. Lapr evote, T. Katagiri, Computational study on the thermal conductivity of a protein, *J. Phys. Chem. B* **126**: 3029-36 (2022).
- [2] T. Wang, T. Yamato, W. Sugiura, Site-selective heat current analysis of α -helical protein with linear-homopolymer-like model (submitted)
- [3] T. Yamato, "TBA" TSRC workshop on protein dynamics, Telluride, CO, USA, Jul. 24-8 (2023) (invited; organizer)
- [4] T. Wang, T. Yamato, Computational study on ligands discrimination of dimeric sensory domain of B_jFixL protein, 物理学学会・秋季大会, 2022 年 9 月 14 日 (東工大)
- [5] T. Wang, T. Yamato, Computational study on the signal transduction mechanism of dimeric sensory domain of FixL protein, 生物物理学学会年会, 2022 年 9 月 29 日 (函館)
- [6] T. Wang, T. Yamato, W. Sugiura, Local thermal transport in an alpha-helical protein, 物理学学会・春季大会, 2023 年 3 月 24 日 (online)
- [7] T. Wang, T. Yamato, W. Sugiura, Local thermal transport in an alpha-helical protein using a Linear-homopolymer-like model, 生物物理学学会中部支部講演会, 2023 年 3 月 31 日 (名大)
- [8] T. Wang, A. Bonucci, V. Receveur-Br echot, V. Belle, T. Yamato, Structural and dynamical characterization of a highly flexible protein by AlphaFold-Multimer and MD simulations integrating DEER and SAXS data, 日本物理学学会・春季大会, 2023 年 3 月 24 日(online)
- [9] T. Wang, T. Yamato, W. Sugiura, タンパク質の局所熱輸送物性, 日本化学会 2023 年春季年会, 2023 年 3 月 24 日(東京理科大・野田キャンパス)
- [10] T. Wang, T. Yamato, W. Sugiura, Local thermal transport in an alpha-helical protein using EMD, 凝縮系の理論化学 研究会, 2022 年 3 月 10 日 (沖縄)
- [11] 倭 剛久、学術変革領域(B) 低エネルギー操作 勉強会 講師、タンパク質の熱エネルギー流の理論計算, 2023 年 9 月 2 日 (online)