

## 蛋白質の構造予測法：「島模型」

東然 太田元規

## 1. はじめに

蛋白質の機能はその立体構造に起因するものであるから、蛋白質の機能を理解するためには、立体構造を決めなくてはならない。しかし、実験的に立体構造がわかっている蛋白質は数100種類程度しかない。その一方で遺伝子工学の進歩により、新規の配列が次々と決められている。そこで、蛋白質の配列から立体構造を理論的に予測することが求められるようになった。また、蛋白質の様な複雑な形の構造形成メカニズムは、それ自体たいへん興味深い問題である。この舞台に登場する役者はたった20種類のアミノ酸だけであるが、それらは様々な場面（異なる配列の中）で違った顔（構造）を見せる。配列を構成するそれ

ぞれのアミノ酸の構造を周りとの相互作用から読み取り、それを割り付けていく方法を確立する作業が蛋白質の構造形成メカニズムの解明であり、構造予測につながる近道であると私たちは考えている。ここでは私たちが提唱している蛋白質の立体構造予測法：島模型の考え方と適用例を簡単に紹介する。

## 2. 島模型の考え方とシミュレーションモデル

蛋白質の構造形成を考える時、私たちが念頭に置いたことが2つある。その1つはアンフィンゼンによって得られた「蛋白質は熱力学的に安定な構造を取る」ということであり[1]、もう1つはレバントルによって得られた「蛋白質の分配関数を計算するには相空間が広すぎる」ということである[2]。この2つの結論を総合して考え、私たちは小さな相空間で蛋白質の熱力学を考えることにした。

ここで問題となるのは、どういう原理に基づいて小さな相空間を設定するのか、ということである。私たちは構造が実験的に確定されたいくつかの蛋白質の距離マップ（図1）を観察し、蛋白質鎖

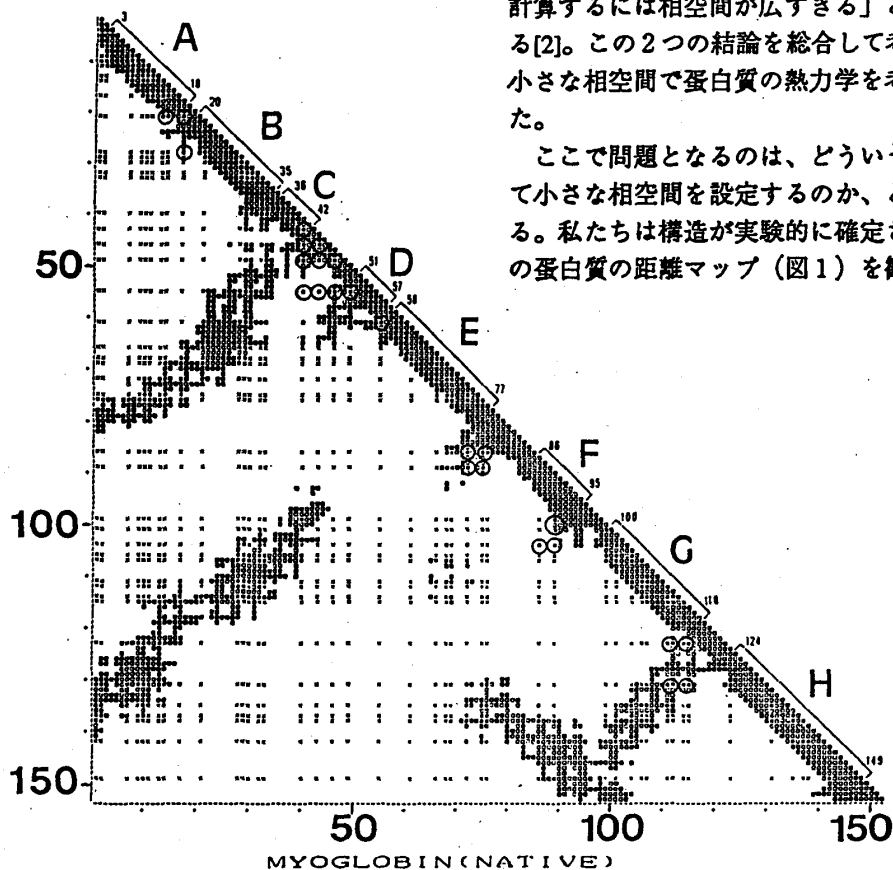


図1. 天然構造のミオグロビンの距離マップ

- Ca間距離が11 Å未満の疎水基ペア
- Ca間距離が11 Å未満の疎水基ペア以外のアミノ酸ペア
- × Ca間距離が11 Å以上の疎水基ペア
- 空白 Ca間距離が11 Å以上の疎水基ペア以外のアミノ酸ペア

島模型で注目する立体構造形成時に要になるとと思われる疎水基ペアを○で囲ってある

に添って近距離にある疎水基が近づくことにより、折りたたみ経路が限定されている、という仮説をたてた。この仮説に基づき、小さな相空間で蛋白質の折りたたみを行なうというモデルが島模型である[3-6]。以下では、二次構造の形成については既知であるとし、それらのパッキングを行ない三次構造を求める方法について述べる。

計算を簡単にするために、二面角を変数とする。エネルギー関数としては疎水性相互作用を

$$u(r) = \begin{cases} 0, & r > r_0 + 12 \\ u_0 \cdot \exp\{-0.1(r - r_0)\}, & r_0 + 12 > r > r_0 \\ u_0, & r < r_0 \end{cases}$$

のような形で疎水基間に導入する。ここでは疎水基を Trp, Phe, Leu, Ile, Val, Met にしている。また、 $r_0$  は側鎖の大きさによって決まる定数 (Å)、 $u_0 = 3.0 \text{ Kcal/mol}$  である。さらに最近では Cys, Tyr, Ala を弱い疎水基とし、それらと先に示した疎水基間にも疎水性相互作用を導入している。その場合、 $u_0 = 1.5 \text{ Kcal/mol}$  としている。このほかにレナード・ジョーンズのポテンシャルを考慮する

が、電気的相互作用などの他の相互作用はとりあえず無視する。そして、距離マップを参考にしながら、鎖にそって近距離にある疎水基が近づくように相互作用範囲や折りたたむ箇所（動かすランダムコイルの二面角）を指定してエネルギーの最適化を行なう。この作業を、相互作用範囲をだんだん伸ばしながら、全残基が相互作用するまで繰り返す。

### 3. 適用例など

このようにして伸びた状態から折りたたんだミオグロビンの距離マップを図2に示す。図1と比べるとほぼ同じようなパターン（相互作用状態）が再現された。

ミオグロビンの場合は折りたたむランダムコイルの位置を人間がアサインしながら行なった。また、鎖に添っての相互作用範囲も、アサインしたランダムコイルの位置やその時の折りたたみの進行状態によって決めた。しかし、このような方法ではシミュレーションを行なう人間の熟練度に結果が大きく依存してくる。もう少しシステムティックに行なえないものであろうか。そこで、相互作用範囲は単調非減少に限定し、新しく相互作用範囲に入ってきた疎水基ペアが近接するのに必要最低限な二面角のみ動かすことにする。そしてミニマイズに必要な乱数列以外は同じ条件で多数の構造を発生させた後、エネルギー値などをもとに折りたたみ経路の枝狩りを行なっていく。上のような方法で副甲状腺ホルモン様因子を折りた

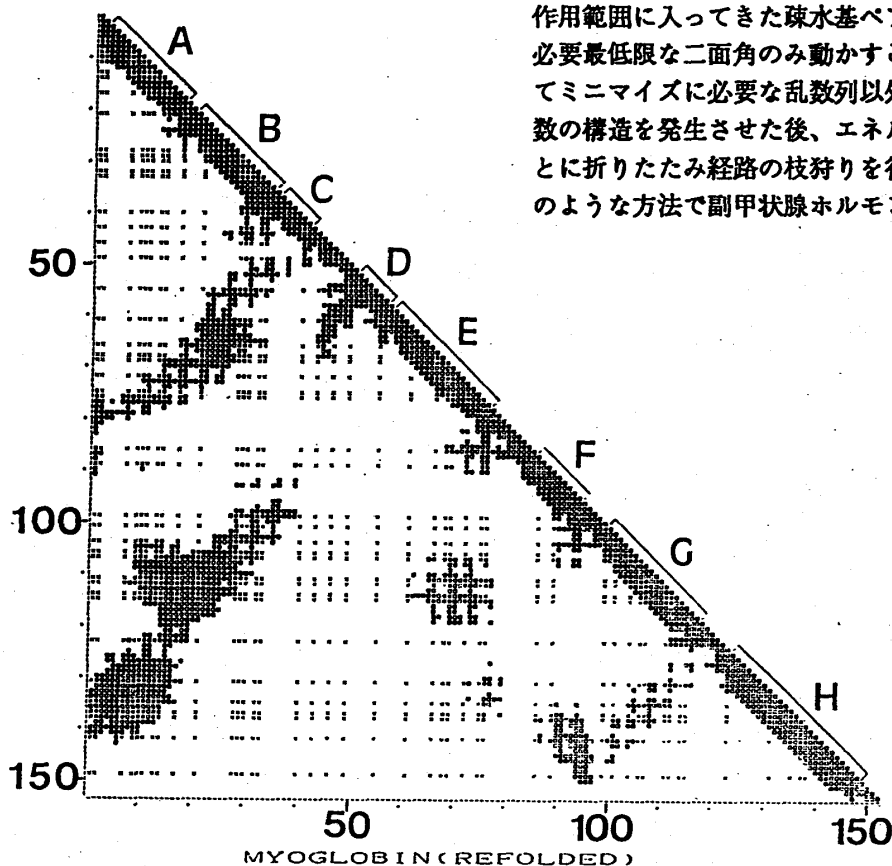


図2. 折りたたんだミオグロビンの距離マップ (文献7より)

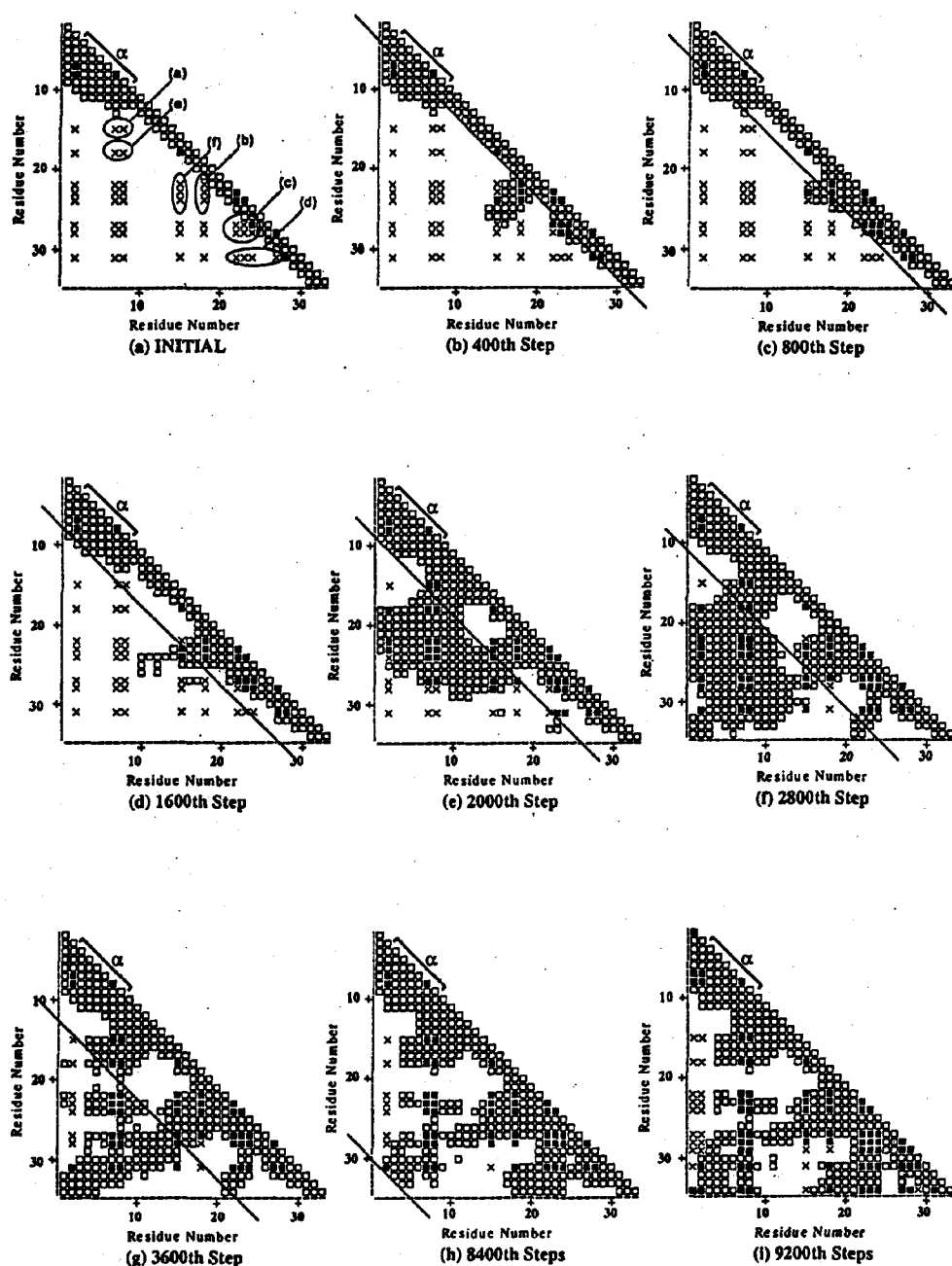


図3. 副甲状腺ホルモン様因子の折りたたみシミュレーション (文献8より)  
(a)が初期構造、(i)が予測構造を表している。図中の対角線から上の部分に相互作用が導入されている。

たんでみた。中間体と最終構造を図3に示す。これを見ると、相互作用範囲の違うそれぞれのステージにおいて、相互作用して欲しい、鎖に添って近距離の疎水基ペアが良く近づいており、およそ島模型の原理に添って折りたたみが行なえたと言える。この構造はまだ実験的に詳細が確定されていないが、島模型の原理に基づいた場合、

このような折りたたみがなされるのではないだろうか。

さらに私達は、島模型の原理に基づく折りたたみ法を自動化することも考えている。自動化された折りたたみが、これまでなされたリフォールディングシミュレーションと同程度の精度で行なえるのならば、誰でも簡単に、配列から大まかな

蛋白質の構造が予測できるので、これは有用であろう（この程度の予測精度では、まじめな生物学者は使えない、という意見があるのは知っている。しかし、ある配列が与えられた場合、多くの生物学者が二次構造予測や親疎水性プロットをとり、構造のイメージを描いて仕事を行なっているのは事実である。そういうツールとして、より予測精度が良いものが求められるのは自然であろう）。また、島模型が蛋白質の折りたたみモデルの第1近似として妥当であることが示せる。

#### 4. 終りに

蛋白質の折りたたみや蛋白質を対象とした分子動力学に関する研究の世界では、そのやり方や力場でどれだけ天然の構造と似た構造が再現できたのかを競う風潮がある。その場合、やり方や力場についての考え方やアイデアの本質という本来議論せねばならないポイントが問われることなく、数値化されたシミュレーションの善し悪し（天然構造と予測構造のC $\alpha$ のずれの平均値や、二次構造の予測率など）のみが議論の対象となってしまう傾向がある。折りたたみの中間体などに関する実験事実がまだ不十分であるため、理論が自然との接点を求めようとすると、X線で得られた立体構造に帰着せざるを得ないのは事実ではあるが、その枠を越え、モデル・オリエンテッドな研究にも取り組む必要があるように感じる。

例えば、最近島模型の自動化を試みながら思っているのであるが、島模型の精神に乗っ取った相空間の限定法をモデル化して書き下すには、相互作用範囲のみの伸張だけでは、不十分であるようにも感じている。詳しい記述はここでは行なわないが、相互作用範囲のみの伸張を自動化した場合、その折りたたみ経路においてサンプリングしたエネルギーサーフェスの移り変わりを見えてみる

と、ほとんどの場合コンベックスになっており、隣にあるローカルミニマムに移動する、という意味でしかフォールディングが進んでいないように思える。しかし、疎水基の配置から決めた相互作用範囲や動かす二面角を手動で入力し折りたたんでみると、エネルギー極小化を行なうモンテカルロ・ステップが非常に少なくとも折りたたみが進行し、しかも天然のデータと良く似てくる。この場合（まだ詳しいサンプリング・データをとっていないが）きっと”ほとんどの場合エネルギーサーフェスがコンベックスになっている”のではなく、十分な傾きを持った、強力で折りたたみが進むポイントがあり、それがうまく捉えられているように感じる。いわば、折りたたみの進行過程（例えば相互作用範囲など）に応じ、アミノ酸同士の相互作用がオンになったりオフになったりして、強力で折りたたみが進行する狭いチャンネルが開放され、フォールディングが進行する。そういうモデル化が島模型にふさわしいのかもしれない。

#### 参考文献

1. Anfinsen, C. B. : Science 181 (1973) 223
2. Levinthal, C. : J. Chem. Phys. 65 (1968) 441.
3. Saitô, N. : Adv. Biophys., (ed. M. Kotani) 25 (1989) 95, Japan Sci. Soc. Press and Elsevier
4. Saitô, N., Kobayashi, Y., Ota, M. and Mitaku, S. : Report of Progress of Polymer Physics in Japan. XXXV (1992) 1
5. 斎藤信彦: 生物物理 25 (1985) 245
6. 太田元規: bit 25 No.7 (1993) 89
7. Saitô, N., Shigaki, T., Kobayashi, Y. and Yamamoto, M. : Proteins 3 (1988) 199
8. Ota, M. and Saitô, N. : J. Prot. Chem. 6 (1992) 623