

モデル蛋白質の折れ畳みの動力学と そのエネルギー面の特徴

斎藤 静司 笹井 理生
(名古屋大学 人間情報学研究科)

蛋白質がとり得る conformation の数はその一次構造の長さにつれて指数関数的に増加するため、この conformation 空間を random に探して安定な energy をもつ構造を見つけるためには莫大な時間が必要となる。しかし、実際の蛋白質が折り畳みに要する時間はせいぜい秒の単位である (Levinthal paradox)。蛋白質はこの paradox をどのように回避し、莫大な conformation 空間の中から安定な構造を探しているのだろうか。

今回の研究では、蛋白質の構造について階層性の存在を考慮したモデル蛋白質について考えた。新しいタイプの経験的 potential を作り、その下で蛋白質がどのように折り畳まれるかを計算機実験により調べた。更に、この結果を受けて、階層性を考慮した単純な spin 系のモデルを用い、その folding process を先の MD と比較した。また、蛋白質のデザイン問題についても考えた。

このモデル蛋白質における folding に関する描像は以下のように考えられる。

- fold する道筋がある程度定まった状態になっている。
- fold 状態と misfold 状態に energy の差はほとんど無いが、その間には高い障壁が存在する。
- fold 状態へ行く道筋と misfold 状態に行く道筋の分岐が dynamics の初期段階で存在する。
- 蛋白質の構造の安定化した正しい構造は、長距離-短距離相互作用間の矛盾を解決しようとする力により決定づけられる。

蛋白質の構造の階層性からこのような結果が導かれるのだと考え、階層性ということを意識して簡単な spin 系のモデルを作った。この計算機実験により次のような結論が導かれた。

- folding process は、Molecular Dynamics による計算結果と似たような結果が得られた。folding の初期段階で急激に energy が下がり、その後狭い energy 領域でランダムサーチをしながら fold 状態へ導く道筋を探す。この道筋を見つけると速やかに fold が完成する。このような process においては、階層間の協調が重要な役割を果たす。この協調が崩れると、系は間違った構造に安定化してしなうことが起こる。したがって、このような協調がうまく機能するように系がデザインされていることが必要であると考えられる。
- このような状況のもとで系がある温度の範囲内にあれば、frustration を乗り越える folding の道筋を探すことができ、fold 状態が熱力学的に安定な状態として存在することが可能となる。
- 短距離相互作用と長距離相互作用との関係は、target 構造の energy を E_N とし、energy 領域 $E = \frac{E_N}{2} \sim E_N$ の間で最適化されていることが必要である。この領域は長距離相互作用と短距離相互作用が競合しながらランダムサーチを行なっている領域だろうと考えられる。