

トポロジカルな情報を考慮した 蛋白質フォールディングの解析的モデル

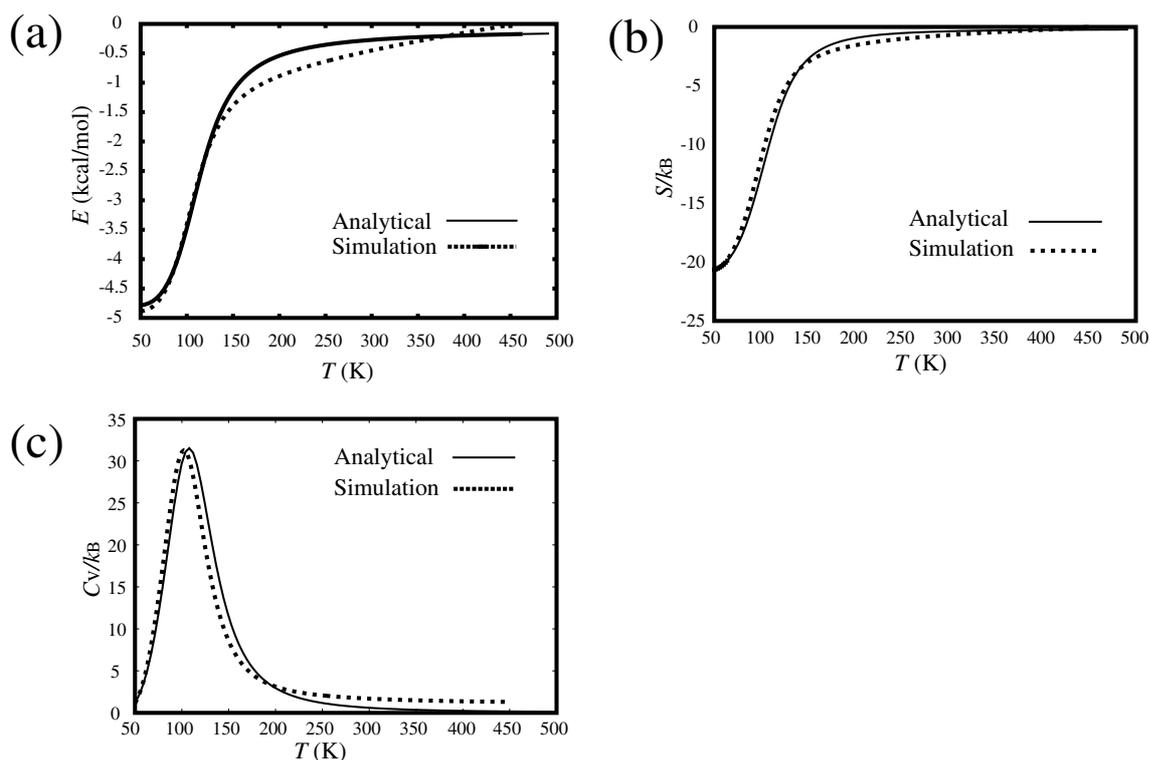
(明星大理工、UCSD) 鈴木陽子、José N. Onuchic

蛋白質フォールディングの機構を物理的な視点から理解する際、エネルギー・ランドスケープ理論とファネルの概念は重要な役割をなしており、この理論的な枠組みをもとに、実験やシミュレーション用いた研究がなされてきた [1]。このような実験やシミュレーションの結果の物理的な本質を理解するために、蛋白質フォールディングに対する解析的なモデルを構築することは重要である。

蛋白質分子の自由エネルギーは、内部エネルギーと形状エントロピーの打ち消しあいによって得られる量である。そこで、内部エネルギーについては、計算結果を Gō モデルシミュレーションと比較するため、残基間の結合エネルギーは一定としたうえで、エントロピーのフォールディングに伴う変化に対する評価をどのように行うかに焦点を当てる。モデルの構築にあたっては、フォールドした蛋白質のトポロジカルな性質、特に天然状態において結合している残基対のペプチド鎖における位置をベースして考える。このような考え方は、Plotkin モデル [2-5] において行われている考え方であるが、エントロピーを考える際、蛋白質全体の構造を平均化する近似を行ってしまったため、蛋白質の構造がもたらす共同的な振る舞いを評価することが出来ず、とくに蛋白質にヘリックスの構造が含まれるとき、その欠点があらわになっていた。 [6,7]

本研究では、蛋白質のトポロジカルな情報をなるべく平均化せずに考えるため、天然状態においてコンタクトしている残基対間に相互作用が働いているランダム鎖をモデルとして用いる。この際、排除体積効果を残基対間相互作用に導入し、さらに、フォールディングが起こるときの共同的な振る舞いを多体効果を通して導入する。これらは Plotkin モデルでは考えにいれていなかった効果である。

このモデルをテストするため、簡単なペプチドに対して、熱力学量 (内部エネルギー、エントロピー、比熱) の温度依存性をプロットしたところ、Gō モデルシミュレーションの結果を再現した。ここで排除体積効果は、変性状態におけるペプチド鎖のフレキシビリティに影響を与えており、その結果、フォールディング前後におけるエントロピーの差 $\delta S = S_{\text{unfold}} - S_{\text{fold}}$ が影響をうけている。また、多体効果はフォールディングにおける共同的な振る舞いに相当しているため、フォールディングにおけるエントロピーの温度に対する変化率に反映されている。



図：(a) エネルギー、(b) エントロピー、(c) 比熱 の温度依存性。実線は解析的モデル、破線はシミュレーションの結果を表している。

- [1] J. N. Onuchic, Z. Luthey-Schulten, and P. G. Wolynes, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **48**, 545 (1997).
- [2] S. S. Plotkin and J. N. Onuchic, *Q. Rev. Biophys.* **35**, 111 (2002).
- [3] S. S. Plotkin and J. N. Onuchic, *Q. Rev. Biophys.* **35**, 205 (2002).
- [4] S. S. Plotkin and J. N. Onuchic, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **97** 6509 (2000).
- [5] S. S. Plotkin and J. N. Onuchic, *J. Chem. Phys.* **116** 5263 (2002).
- [6] Y. Suzuki and J. N. Onuchic, *J. Phys. Chem. B* **109** 16503 (2005).
- [7] Y. Suzuki and J. N. Onuchic, "Analytical model for Protein Folding" in *Frontiers of Computational Science: Proceedings of the International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005* ed. by Y. Kaneda, H. Kawamura, and M. Sasai, (Springer, Berlin, 2007).