

# 1C06 タンパク質エネルギー地形における自由度の縮約化と時系列解析

神戸大学大学院自然科学研究科、<sup>2</sup>FOM研究所、<sup>3</sup>ケンブリッジ大学  
 星野恭子<sup>1</sup>、松永康佑<sup>1</sup>、Mark A. Miller<sup>2</sup>、David J. Wales<sup>3</sup>、小松崎民樹<sup>1</sup>

タンパク質の折れ畳み問題は生物物理において重要な問題である。現在のタンパク質折れ畳み機構についての解釈は、天然に存在するタンパク質が進化の所産として天然構造へエネルギー的バイアスがかかったファネル型地形を獲得しているため、比較的短時間 ( $\mu\text{s} \sim \text{hour}$ ) でその天然構造に辿り着けるとされているが、いまだその運動論は解明されていない。最近ではvillin headpiece subdomainの $1\mu\text{s}$ の分子動力学 (MD) シミュレーション[1]に代表されるように、タンパク質の全原子MDシミュレーションが行われているが、タンパク質の運動を記述しようとする  $N$  個の原子を持つものであれば  $3N$  個の自由度を有し、その解析は非常に困難である。反応座標としては  $Q$  値という指標が多く用いられている。これは、native contact (天然構造において一定距離以下に存在するアミノ酸残基対) を形成している割合で定義される。しかしこの  $Q$  値には、サイズの大きいタンパク質などで、いくつかの折れ畳み経路が存在する場合に  $Q$  値がその複数の経路を適切に記述できない、運動論的にみたとときに  $Q$  値がその捨てた自由度の効果が最小になるという意味において適切かどうか、などの問題があり、折れ畳みの反応座標として十分でない可能性があるということが指摘されている[2]。

我々はこれまで、「進化の所産として獲得された (とされる) ファネル型エネルギー地形は (非ファネル型エネルギー地形に比べて) どれくらいの少数自由度に縮約可能であろうか」、「摂動に対し最安定構造近傍のエネルギー地形のポロジューはどれほど保存し得るのか」、ならびに、「時系列からエネルギー地形の幾何学的特徴を抽出することは可能であろうか」ということを、各アミノ酸残基に3種類の性質 (疎水性・親水性・中性) を与えた Honeycutt-Thirumalai らの off-lattice 46 ビーズモデル [3] (BLN と呼ぶ) と最安定構造においてコンタクトを持っている残基どうしには引力を与え、それ以外のものには斥力を与えて最安定構造をとりやすした Go-like BLN モデルの二つのモデルを用いて明らかにした。

Miller と Wales らによって、BLN モデルと Go-like BLN モデルのポテンシャルエネルギー面上の極小エネルギー構造、サドル構造を (可能な限り網羅的に探索された停留点 (およそ 2,000 個)) [4] に対して主成分解析を行い、新たに停留点近傍のポロジューインデックス  $N_i(\epsilon)$  を導出し、最安定構造付近のエネルギー地形の安定性を考察した。エネルギー地形がどの程度自由度を縮約できるかを調べるために、138 主成分自由度のうち揺らぎの大きいほうから  $n$  ( $46 \sim 92$ ) 個を選び出して、(主成分解析で得られる) 変換行列の逆行列を掛けて元のカルテシアン座標を近似的に算出し、縮約の前後におけるポテンシャルエネルギーの変化を詳細に評価した。また各停留点  $i$  近傍のエネルギー地形のポロジューカルな性質を評価する指標  $N_i(\epsilon)$  ( $\epsilon=138$  次元配位空間上で  $i$  番目の停留点を中心とする半径  $\epsilon$  の多次元球の中に存在する停留点の数) を新規に導入し、自由度の縮約に対するエネルギー地形の再現性と停留点の局所構造の関係を解析した。その結果、 $N_i(\epsilon)$  の値が大きい停留点ほど、自由度を縮約

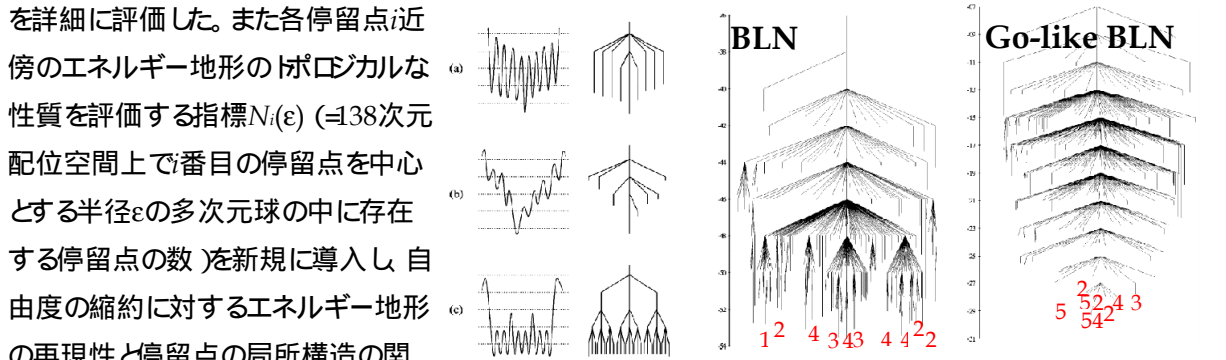


図1 disconnectivity graphのサンプルと両モデルのdisconnectivity graph 漏斗型エネルギー地形のほうが低エネルギー構造での  $N_i(\epsilon)$  が大きな値を持つ。今回  $\epsilon$  は一番大きい揺らぎの主成分の最大振幅のおよそ  $1/10$  を採用

した ことによるエネルギー再現性がよい:ファネル型エネルギー地形では、 $N_i(\epsilon)$ の値が大きい停留点が最安定構造近傍に多く分布しているため、非ファネル型に比べて、より少数自由度に縮約可能であることなどが明らかとなった。 $N_i(\epsilon)$ とdisconnectivity graph (図1)との関係を見ると、非ファネル型エネルギー地形 (BLN) では最安定構造に至る経路が長く、低い値 ( $1 \sim 2$ ) の  $N_i(\epsilon)$  を持つ低エネルギー構造が比較的多く存在するが、ファネル型エネルギー地形 (Go-like BLN) では最安定構造に至る経路が比較的短く、 $N_i(\epsilon)$  が  $4 \sim 5$  の低エネルギー構造が多く存在する、つまりGo-like BLNモデルはBLNモデルに比べて短い経路で容易に折れ畳むことができ、かつ自由度の縮約を外部からの何らかの摂動とみなせるとすると、その折れ畳みの経路は外部の摂動に対して頑健であることが示唆される。

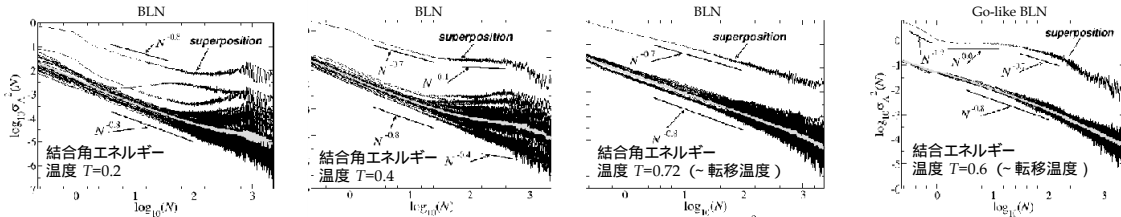


図2 時系列  $s(i) (i=1 \sim N)$  に対するアラン分散:  $\sigma_A^2(N) = \frac{1}{2} \left\langle \left( \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s(i) - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s(i+N) \right)^2 \right\rangle$

次に、時系列からエネルギー地形の幾何学的特徴を抽出することは可能であろうか」ということを調べるためにひとつの解法として、非ファネル型 (BLN) およびファネル型 (Go-like BLN) モデルの各温度に対する動力学シミュレーションから得られるポテンシャルエネルギーを各エネルギー項および各自由度に分割しその多次元時系列に対してアラン分散解析を行った。アラン分散は非定常性を評価する量である。その結果、両モデルにおいて全ポテンシャルエネルギーの揺らぎは転移温度の前後ではほぼ定常であるのに対し転移温度では強い非定常性が現れ、天然状態と変性状態のベイスン間の非定常的な構造転移が確認された。しかしながら、例えば図2に示すように結合角エネルギーの各自由度に対するアラン分散においては転移温度以下の温度で非定常性を示すものとうでないものが混在している (結合角エネルギー  $T=0.2, 0.4$ )。これはある自由度に対しては有効なエネルギー障壁が存在し、また別のある方向に対してはそれが存在しないことを示している。一方、転移温度 ( $T=0.72$ ) ではすべての自由度はひとつの実効的なベイスンの「内」を運動していることに対応する定常なふるまいを示している。これは、 $T=0.2, 0.4$  において存在していたベイスン「内」のエネルギー障壁の高さは転移温度における1自由度当りの平均熱エネルギー  $\sim k_B T$  より先はるかに小さいことを意味している。また、結合エネルギーにおいては個々の自由度に対するアラン分散はすべての時間領域に渡り定常的にふるまうが、その総和のアラン分散は特に転移温度において非定常的にふるまう (図2) ことが明らかになった。これは結合角の変角運動と異なり、各結合の伸縮運動が転移温度では互いに独立ではなく協同的にふるまう時間領域が存在することを示唆している。この傾向はBLNモデルより先、ファネル型のエネルギー地形を有するGo-like BLNモデルにおいて顕著に見られることが明らかになった。

以上、ファネル型のGo-like BLNモデルは非ファネル型であるBLNモデルより先最安定構造付近のエネルギー地形は自由度を遞減させることができ、その運動は特に転移温度付近で協同的なふるまいをすること、また、アラン分散解析によりdisconnectivity graphのような1次元的な情報に加えて多次元的な情報を得られることが明らかになった。

- 参考文献 1. Y. Duan, P. Kollman, *Science*, **282**, 740 (1998). 2. M. Karplus, *J. Phys. Chem. B*, **104**, 11 (2000). 3. J. D. Honeycutt, D. Thirumalai, *Biopolymers*, **32**, 695 (1992). 4. M. A. Miller, D. J. Wales, *J. Chem. Phys.*, **111**, 6610 (1999).