

JAMモデルを使って生体高分子のゆらぎを探る

京都大学 大学院理学研究科 北尾 彰朗¹

生体高分子は様々な時間スケールのゆらぎをもった多自由度系であるので、目的に応じて注目したい特徴的なゆらぎを抽出する必要がある。我々は生体高分子には多数の自由度が関わるほぼ調和的な構造ゆらぎと少数の非調和な自由度が関わる大きな振幅の構造ゆらぎがあることを明らかにしてきた (Jumping-Among-Minima (JAM) モデル)。この観点から蛋白質のゆらぎについて議論する。

1 蛋白質のゆらぎと機能

現在、生物の遺伝子を解読するプロジェクトが急速に進んでおり、それに伴って蛋白質の立体構造も次々と決定されている。これまでの自然科学の発展には、さまざまな現象を発見して記述するという段階があり、それに引き続いてそれらの現象を統一的に説明する法則を見つけたり現象のメカニズムを理解するという段階があった。生命現象の物理学の今後の発展もこのように進んでいくのではないだろうか。遺伝子がすべて解読され、生命体を構築している構成要素が明らかになっていくと、それらがどのようなメカニズムで機能を発現するかが重要となってくる。生体系の構成要素がわかったときに、その各要素の働く原理をブラックボックスとしておくのではなく、分子機械としての動作メカニズム、すなわちダイナミクスを解明していくことが、今後生命現象を理解するためのひとつの鍵となる。

2 JAM モデルによるダイナミクスの描像

蛋白質のダイナミクスの一般的な性質はどのようなものだろうか。それはJAM (Jumping-Among-Minima) [1] という概念に凝縮されている。蛋白質の天然状態にはエネルギー的に準安定な状態が多数ある。蛋白質はほとんどの時間あるエネルギー極小点の近傍にエネルギー的にトラップされている。ただし、ここで言うエネルギー極小点の近傍とは、周りのエネルギー障壁を越えずに蛋白質がゆらぐことのできる範囲であって、それぞれがひとつの準安定な状態に対応する。しかし、まれな現象として大きな熱ゆらぎが起こり、周りのエネルギー障壁を越えて他のエネルギー極小点の近傍へと構造がジャンプする。ダイナミクスが準安定状態での小さな揺らぎと状態間の大きな構造ジャンプからなるという描像は多くの物質にも当てはまる一般性の高い概念である。それでは実際の蛋白質ではどのような特徴があるのか。まず重要な第1番目の点は、極小点近傍のエネルギー曲面の形状はどのエネルギー極小点近傍でもほとんど変わらないことであ

¹ E-mail: kitao@qchem.kuchem.kyoto-u.ac.jp

研究会報告

る。さらに極小点近傍のエネルギー曲面の形状はほぼパラボラ形であって非調和性はほとんどない。従って、極小点近傍のゆらぎは調和振動的である（振動の周期は 10^{-14} から 10^{-12} 秒程度）。第2の点は、非調和的なエネルギー極小点間のジャンプ（JAM）は少数の自由度で張られる部分空間内で起こる事である。これらのジャンプは確率的に発生するまれな現象である。

3 実験とシミュレーションのハイブリッド

蛋白質のダイナミクスは複雑で、ひとつの実験手段ですべてを明らかにする事はできない。しかし、複数の手段から得られるデータを総合的に解釈すれば、より広い時空での蛋白質のふるまいが明らかになる。蛋白質の比較的スローなダイナミクスを観測するためには、いろいろなデータをどのように接続し解釈すればいいのか？ そのためには多くの蛋白質に共通な性質に基づいたJAMの描像が役立つ。そのヒントは以下の点である。（1）蛋白質は多数の調和的な自由度とごく少数の非調和的な自由度をもつ。（2）エネルギー極小点近傍のゆらぎは比較的速いゆらぎである。（3）エネルギー極小点近傍のゆらぎは調和的でどの極小点にいるかにほとんど依存しない。（4）非調和なゆらぎは確率的な運動である。（5）分子シミュレーションをもちいると、比較的速いゆらぎを高解像度で観測できる。（6）分子シミュレーションより遅い時間領域を観測できる実験手段は存在するが、複雑なダイナミクスを反映しているので解釈がむずかしい。

これらの情報から、分子シミュレーションからはエネルギー極小点近傍の速い動きを決定し、非調和なゆらぎを実験から決定するというアイデアが生まれてくる。非調和なゆらぎを記述するには少数の自由度でよいのだから、実験から決定すべきパラメタの数は少数ですむ。これがJAMモデルに基づくハイブリッド法の特徴である。それでは、実験と理論をどのように接続すればよいのか？ 実験からある物理量のアンサンブル平均が得られる場合には、JAMモデルの描像に基づいてアンサンブル平均を各エネルギー極小点の近傍での平均を更にそれぞれの状態の統計重率で平均したもので置き換えられる[2]。ヒント（2）を考慮すれば、各状態での平均は分子シミュレーションから十分計算する事ができる。あとは重率を実験データを再現するように決定すればよい。決めるべきパラメタの数はエネルギー極小点の数であるので、実験データがそれより十分あればこの方法が使える。我々はこの方法をNMRのデータ解析に用いた[2]。免疫系における分子認識に重要な働きをするタンパク質CD2の立体構造とダイナミクスをNMRの構造情報と緩和データを用いて解析した。この結果、CD2にはごく少数の準安定状態しか存在しない事、その中でも主に2つの状態が重要である事が示された。また、これらの状態間の遷移は、受容体蛋白質であるCD58との結合に伴う構造変化と深く関係していることが明らかになった。

参考文献

- [1] A. Kitao, S. Hayward, and N. Go, *Proteins* **33** (1998), 496.
- [2] A. Kitao and G. Wagner, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97** (2000), 2064.