

蛋白質立体構造のコード化と経験的予測法の可能性追求

●郷 信広

京都大学大学院理学研究科

背景と目的

蛋白質立体構造はアナログ情報であるが、種々の情報処理的目的のためには、コード化してデジタル情報として扱えるようにすることが望ましい。

第1に、蛋白質立体構造を、局所構造および残基間の接触状況を分類することによりコード化する。コードの古典的な例としては、 α ヘリックスや β ストランド等の2次構造がある。2次構造だけでなく、より詳細な主鎖や側鎖の構造、およびそれらが3次元構造中で接触する様子もコード化する。このコードは、それから立体構造が復元できるものであるように選ぶ。このような詳細立体構造情報と等価なコードを開発する。次に、急速に増大しつつある立体構造データを用いて、アミノ酸配列と上述のコードとの相関データを整理する。その情報に基づいた経験的 *ab initio* 立体構造予測がどこまで可能かを追求する。また、この相関情報を *threading* 法における評価関数の改良に用いる。

コード化された構造は、一定の範囲で「遊び」を持つ立体構造に対応している。立体構造は実際は熱揺らぎをしているので、アミノ酸配列は、静的な構造ではなく一定の範囲で揺らいでいる立体構造をコードしている筈である。上述の立体構造のコード化は、相関解析の技術上の要請からばかりではなく、アミノ酸配列に書き込まれている情報の本質に迫ろうとする試みでもある。

コード化するのは、ペプチド鎖に沿って近距離構造に関するものと遠距離構造に関するものとに分類できる。従来の2次構造予測法が、近距離構造情報のみに着目していたのにたいして、この研究では遠距離構造情報にも積極的に着目する。遠距離構造情報はアミノ酸残基対に関するものまでに止めることにする。すると、総ての情報は概念上縦横にアミノ酸を配列した3角形の2次元平面上のコードを表す文字で表現できる。コードから3次元立体構造を復元するのは、数学的には、申請者が以前開発した距離情報から立体構造を復元する問題と本質的には同じ問題で解決済みの問題である。この数学的方法を用いることによって、立体構造が復元可能な立体構造コードを開発する。

相関情報の整理は、上の様に立体構造をコード化すれば、文字対文字の組み合わせの出現頻度を数え上げ

るだけである。経験的立体構造予測法および *threading* 法では、上の頻度の対数をとって情報量に換算し、与えられたアミノ酸配列に対して考えられる立体構造コードの評価をする。その様にして得られた最適立体構造コードが、実際の立体構造に対応していれば、予測可能ということになる。

検討結果

まず、コード化の部分に取り組んでいる。コード化すべき立体構造の諸側面とアミノ酸配列との関係は、その空間的広がりによって異なっている。空間的広がりのある立体構造の特徴は、アミノ酸配列の詳細に敏感に依存しない。従って、構造の出現頻度から経験的評価関数を決める際に用いるべき立体構造のサンプルは、アミノ酸配列の相同性の高いものを除かなければならない。一方、空間的広がりの小さい立体構造の特徴は、アミノ酸配列の特徴に敏感に依存する。従って、そのような特徴に関する経験的評価関数構築のためには、アミノ酸配列の相同性の高いものを除く必要はない。以上の考察に基づき、サンプルとして用いるべき PDB 中の立体構造の選び方を検討した。そのようにして選んだコードから、詳細な立体構造を再構築できるかを検証するための計算ソフトの整備も行なっている。

考 察

採用した詳細なコードを PDB のデータではなくリゾチームの立体構造のダイナミックス・シミュレーションの結果に適用している。これによって *native state* の構造の揺らぎの幅をコードによって表現できる。これはまた、アミノ酸配列がコードしている立体構造情報とは何かに関する解答を、操作しやすい形で与えるものである。

成果公表リスト

1. O.Miyashita and N.Go, Reorganization Energy of Protein Electron Transfer Reaction: Study with Structural and Frequency Signiture, *J. Phys. Chem. B.* 104, 7516-7521, 2000
2. K. Kinoshita, A. Kideara and N.Go, Diversity of Functions of Proteins with Internal Symmetry in Spatial Arrangement of Secondary Structural Elements, *Protein science*, 8, 1210-1217, 1999.