

タンパク質分子モデリング・システムにおける 標準的な立体構造の生成法について

1 P-5

安部 晴男 水戸 三千秋

(西日本工業大学)

1. はじめに

我われは、マイコンのハードウェアの強化、階層的データ構造の採用、表示技術等を改良することによって、マイコンによる実用的な分子モデリング・システムの構築を目指している¹⁾。

近年のタンパク質工学において、コンピュータ・グラフィックスを利用した分子モデリングの技術が期待されている。最近、これをマイコン上に実現しようとする試みもあるが、これらは、分子の立体構造表示に使用されているのが現状で、分子モデリング(分子構造の生成・編集・操作・解析)を目的として使用するには機能が不足している。

本稿では、分子構造データのクラス階層のオブジェクトモデルによる表現と、マイコン上で実行可能な、X線結晶解析によるタンパク質構造と類似の、標準的な立体構造の生成方法を提案する。

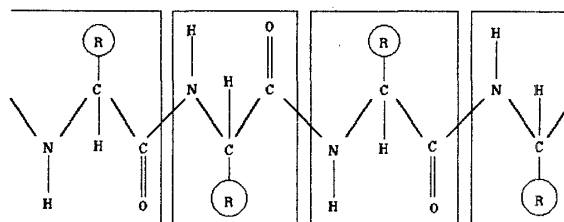
2. タンパク質分子のクラス階層による表現とリスト構造

従来の分子グラフィックス・システムにおいては、分子全体を、各原子のグローバルな座標値と各原子の結合情報からなる1つのコンダクションテーブル形式で扱っている。

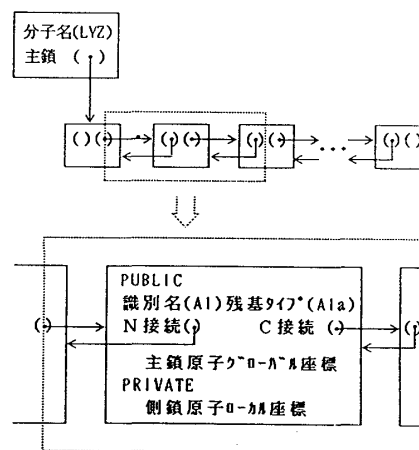
我われは、分子モデリングに要求される分子構造の編集・操作(分子中の任意のアミノ酸残基の削除・挿入・置換等)が容易に行えるように、原子のクラス、ユニットのクラス、アミノ酸残基のクラスからなる階層的データ構造を用いる。図1(a)のようなポリペプチド鎖からなるタンパク質分子は、図1(b)に示すようにアミノ酸残基間のポインタを持ったリスト構造で表現できる。

3. タンパク質分子の標準的な初期立体構造の生成方法

分子モデリング・システムでは、まず初めに、取り扱うタンパク質分子の立体構造をコンピュータの内部に生成する必要がある。従来、初期立体構造を生成するための基となるデータとしては、X線結晶解析によるタンパク質構成原子の位置座標(基準座標とよぶ)が用いられているが、分解能不足による水素原子の位置座標の不確定、原子の衝



(a)



(b)

図1. タンパク質分子のペプチド鎖とリスト構造
突のため、これらの基準座標データを用いて標準的な初期立体構造を生成せねばならない。現在は、基準座標より求めた二面角の値より、標準的な原子結合の距離及び結合角をもつ初期立体構造を生成する方法が採用されているが、この構造は、基準構造をよく再現していない。そこで、さらに、基準座標による原子間距離と生成された構造の対応する原子間距離との自乗の和が極小になるように初期構造を最適化する。これは、多変数非線形最適化問題であるので膨大な計算時間を必要とするため、これをマイコン上で実行することは困難である。

ここで、マイコン上で実現できる、基準構造と類似の標準的な立体構造の生成方法を提案する。

(1) 手・足付きユニットの定義

図2は、標準の原子結合距離、結合角をもつ手・足付きユニットを示す。構成原子をA、B、...で表わし、図中の矢印は両端が回転しうる原子結合(ボンド)を表わす。Aを足、矢印ABを脚、矢印CD、EFを腕、C、Eを腕の付

Generation of Protein Conformation with Standard Geometry in Protein Modeling System
Haruo ABE, Michiaki MITO
Nishinippon Institute of Technology

け根、D、Fを手とよぶことにする。このユニットは、一個の足、二個の手と五個の構成原子からなっている。ユニットの局所座標系は、足を原点にとり、脚が常にZ軸の正の向きになるように定めてあるものとする。この手・足付きユニットは剛体と見なせる。ここで生成するタンパク質分子は、このような標準構造をもつ数十種類の手・足付きユニットを基準座標を参照しながら順に結合すればよいことになる。

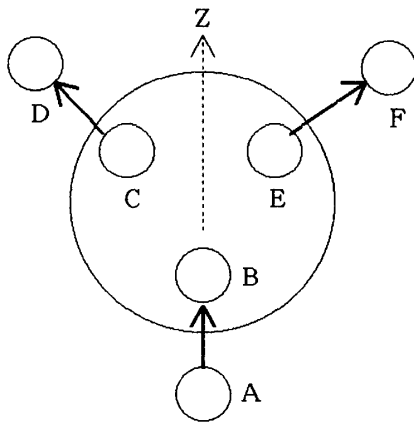


図2. 手・足付きユニットの定義

(2) 直近回転マトリックスの定義

任意の二つのベクトル \mathbf{a} 、 \mathbf{b} の始点が一致しているとき、この二つのベクトル \mathbf{a} 、 \mathbf{b} からなる平面に垂直な軸のまわりの回転により、ベクトル \mathbf{a} がベクトル \mathbf{b} に一致させる回転マトリックスを $R_{\mathbf{a}\mathbf{b}}$ とする。

(3) 手・足付きユニットによる立体構造の生成手順

いま、 $(i-1)$ 番目のユニットまで生成構造がつけられているものとする。つまり、腕と腕の付け根の位置も定まっていることになる。

(a) $(i-1)$ 番目の腕を i 番目のユニットの脚とする。

i 番目の生成ユニットの足が原点 (標準構造の足) に一致するように生成脚を平行移動する。その結果、方向ベクトルが $\mathbf{b} = [\cos \beta, \sin \beta, v]$ となったとする。

(b) 標準構造の i 番目のユニットの足が原点 (標準構造の足) に一致するように標準構造全体を平行移動する。

そして、脚 (方向ベクトルを \mathbf{a} とする) が、生成構造の脚 \mathbf{b} に一致するように、直近回転マトリックス $R_{\mathbf{a}\mathbf{b}}$ を定める。標準構造の全ての原子の座標値を、この回転マトリックスを用いて変換する。

(c) 標準構造の脚がZ軸 (標準構造の脚) に一致するように θ だけ直近回転する。回転軸の単位ベクトルは、 $\mathbf{u} = [-\sin \beta, \cos \beta, 0]$ である。この直近回転マトリックス $R_{\mathbf{b}\mathbf{z}}$ は次式で表現できる。標準構造の対応したユニッ

ト部分のデータを $R_{\mathbf{b}\mathbf{z}}$ で回転しておく。

$$R_{\mathbf{b}\mathbf{z}} = \begin{pmatrix} \sin^2 \beta + (1 - \sin^2 \beta) \cos \theta & \cos \beta \sin \beta (\cos \theta - 1) & -\cos \beta \sin \theta \\ \cos \beta \sin \beta (\cos \theta - 1) & \cos^2 \beta + (1 - \cos^2 \beta) \cos \theta & -\sin \beta \sin \theta \\ \cos \beta \sin \theta & \sin \beta \sin \theta & \cos \theta \end{pmatrix}$$

(d) いま、 i 番目のユニットの標準構造と、基準構造の足、脚は一致している。標準構造構成原子の \mathbf{p}_k (位置ベクトル) に対応した基準構造の原子を \mathbf{q}_k とする。

ユニット全体についての位置マトリックスは

$$P = [\mathbf{p}_1 \ \mathbf{p}_2 \ \dots], \quad Q = [\mathbf{q}_1 \ \mathbf{q}_2 \ \dots]$$

P をZ軸まわりに回転して対応する原子の距離の自乗和が最少となるような回転行列 T を求める。

$$\Delta = PT - Q$$

これは $\delta^2 = \text{tr}(PQ'T)$ の極値問題となる。

(Q' は Q の転置マトリックスを表わす)。

T は1変数 θ のみの回転行列であるので容易に解くことができ、次の結果となる。

$$\mathbf{p}_x = [p_{1x}, p_{2x}, \dots], \quad \mathbf{p}_y = [p_{1y}, p_{2y}, \dots],$$

$$\mathbf{q}_x = [q_{1x}, q_{2x}, \dots], \quad \mathbf{q}_y = [q_{1y}, q_{2y}, \dots]$$

として、

$$\theta = \arctan \left(\frac{\mathbf{p}_x \cdot \mathbf{q}_y - \mathbf{p}_y \cdot \mathbf{q}_x}{\mathbf{p}_x \cdot \mathbf{q}_x + \mathbf{p}_y \cdot \mathbf{q}_y} \right)$$

(e) この回転行列 T と $R_{\mathbf{b}\mathbf{z}}$ および生成構造の足座標があればいつでも標準構造から生成構造を作り出すことができる。したがって、これらの座標変換データが i 番目ユニットの生成構造を記述していることになる。このユニットの腕だけは実際に座標変換行列を適用して、生成構造空間に変換しておく。これは次のユニットの脚となるからである。

(f) この操作を1番目のユニットからスタートして、操作を繰り返して標準構造のタンパク質分子を生成する。

5. あとがき

我われは、クラス階層のオブジェクトモデルによるデータ構造を採用することによって、分子構造の生成・編集・操作・解析が容易に行えるシステムを構築するため、現在C++を用いて個々の処理ルーチンやコマンドインタプリタを作成中である。ここで提案しているタンパク質分子の標準的な初期立体構造の生成の結果については講演で報告する予定である。

<参考文献>

- 1) 安部晴男、水戸三千秋、小田徹、平成元年度電気関係学会九州支部連絡大会、444