



北海道公立大学法人  
**札幌医科大学**  
Sapporo Medical University

**札幌医科大学学術機関リポジトリ *ikor***

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title	メビウスの帯は自然界に存在する
Author(s)	プレブジャブ, エンヘバヤル; 松嶋, 範男
Citation	札幌医科大学保健医療学部紀要, 第 8 号: 1-5
Issue Date	2005 年
DOI	10.15114/bshs.8.1
Doc URL	<a href="http://ir.cc.sapmed.ac.jp/dspace/handle/123456789/4909">http://ir.cc.sapmed.ac.jp/dspace/handle/123456789/4909</a>
Type	Journal Article
Additional Information	
File Information	n1344919281.pdf

- ・コンテンツの著作権は、執筆者、出版社等が有します。
- ・利用については、著作権法に規定されている私的使用や引用等の範囲内で行ってください。
- ・著作権法に規定されている私的使用や引用等の範囲を越える利用を行う場合には、著作権者の許諾を得てください。

## メビウスの帯は自然界に存在する

ブレブジャブ・エンハバヤル<sup>1)</sup>、松嶋範男<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> モンゴル国立大学生物学部生物物理学科

<sup>2)</sup> 札幌医科大学保健医療学部一般教育科

メビウスの帯は、表裏のない面でできた図形であり、最初、数学においてトポロジー的に考えられたものである。最近メビウスの帯の性質をもった物質が、自然界に存在することが明らかにされはじめている。遷移金属カルコゲナイトの単結晶やメビウス芳香族炭化水素がそれである。多くの蛋白質にロイシンリッチリピート (LRR) とよばれる特徴的な繰り返しアミノ酸配列が存在し、その立体構造は馬蹄形をしている。我々はLRR蛋白質の表面が、このメビウスの帯とみなされることを明らかにした。

<キーワード> メビウスの帯、カルコゲナイト化合物、メビウス芳香族炭化水素、ロイシンリッチリピート蛋白質、スパイラルリング

### Möbius strips exist in nature

Purevjav ENKHBAYAR<sup>1)</sup>, Norio MATSUSHIMA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Faculty of Biology, National University of Mongolia, Ulaanbaatar-210646/377, Mongolia

<sup>2)</sup> Division of Biophysics, School of Health Sciences, Sapporo Medical University, Sapporo, 060-8556

A Möbius strip is produced by twisting a ribbon of material through 180° and joining its two ends, resulting in a distinct, one-sided topology. Very recently, it has been recognized that there is a Möbius strip in nature. One is a Möbius structure is formed by crystals of a compound of niobium and selenium, NbSe<sub>3</sub>. The second is a Möbius, aromatic hydrocarbon compound stabilized by its extended  $\pi$ -system, combining a 'normal' aromatic structure (with  $\pi$  orbitals orthogonal to the ring plane) and a 'belt-like' aromatic structure (with  $\pi$  orbitals within the ring plane). Leucine-rich repeat (LRR) -containing domains are present in many proteins and fold into a horseshoe (or arc) shape. We found that the concave face of the LRR arc forms a surface analogous to a part of a Möbius strip.

Key Words : Möbius strip, Topological crystal, Aromatic hydrocarbon compound, Leucine-rich repeat (LRR) -containing proteins, LRR arc.

Bull. Sch. Hlth. Sci. Sapporo Med. Univ. 8:1-5 (2005)

### はじめに

メビウスの帯は、表裏のない面でできた図形であり、最初、数学においてトポロジー的に考えられたものであり、いままで自然界にはないとされてきた。ところが、近年メビウスの帯の性質をもった物質が、自然界に存在することが明らかにされはじめている。遷移金属カルコゲナイトの単結晶やメビウス芳香族炭化水素がそれである。さらに我々は、ロイシンリッチリピート (LRR) とよばれる特徴

的な繰り返しアミノ酸配列をもつ馬蹄形をした蛋白質の表面が、このメビウスの帯とみなされることを明らかにした。

### メビウスの帯とは

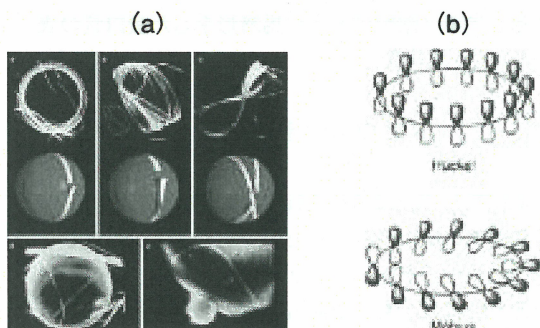
メビウスの帯は、次のようにすれば簡単にできる (図1)<sup>1)</sup>。横に長い長方形の紙の両端をつないで輪を作る。つなぐとき、ひとひねりすると図1のような輪ができる。これがメビウスの帯と呼ばれるものである。面の中央を転がっている豆粒を想像してみよう。一方の面の上を転がっている豆



(<http://www.ne.jp/asahi/sun/set/miscera/mebius.htm>)

自然界におけるメビウスの帯

芳香族炭化水素化合物は、 $\pi$  電子の非局化によって安定な環状分子構造として存在する。ヒュッケル則によってその  $\pi$  電子数は  $4n+1$  ( $n=1,2,\dots$ ) 個であることが知られている。一方、メビウスの帯の特徴をもつメビウス芳香族炭化水素の存在は、純理論的な根拠に基づき、 $4n$  個の  $\pi$  電子をもつ場合に可能であると予測されていた。これまで、メビウス・トポロジーをもつ遷移状態種、不安定中間体および非共役環状分子については報告されていたが、最近、拡張  $\pi$  電子系によって安定化されたメビウス芳香族炭化水素が合成されたことが報告された (図 2b)。<sup>34)</sup>



(b) メビウス芳香族炭化水素<sup>4)</sup>

Internalin-Aのアミノ酸配列を図3に示したが、この蛋白質にもLRRが存在する。図に示した様に22残基からなるリピートが16回繰り返しており、コンセンサス配列において11残基からなる黒枠で囲んだ部分は、他のLRR蛋白質にみられるLRRと同じである。一方、後半の部分は、他のLRR蛋白質とは異なっている。すなわち、すべてのLRRは前半に存在する非常に保存性のよいhighly conserved segmentと後半部分の変化に富んだvariable segmentに分けられており、これまで少なくとも7種類に分類されることが提案されている<sup>6,7)</sup>。

	5	10	15	20		
1	T	T	G	A	M	22
2	T	T	T	T	T	22
3	T	T	T	T	T	22
4	T	T	T	T	T	22
5	T	T	T	T	T	22
6	T	T	T	T	T	22
7	T	T	T	T	T	22
8	T	T	T	T	T	22
9	T	T	T	T	T	22
10	T	T	T	T	T	22
11	T	T	T	T	T	22
12	T	T	T	T	T	22
13	T	T	T	T	T	22
14	T	T	T	T	T	22
15	T	T	T	T	T	22
16	T	T	T	T	T	22

	5	10	15	20
Consensus sequence	T T T T T	T T T T T	T T T T T	T T T T T

— 2 —



Internalin-Aの立体構造のリボン表示を図4に示した。分子全体が円弧状をしていることがわかる。また、それぞれのLRRリピートは、内側で $\beta$ -strand構造を、外側で $3_{10}$ -helixをとる特徴的な構造モチーフをしている。また、N末端側には、LRRが作る疎水性領域に“ふた”をするcapping構造が見られる<sup>7)</sup>。一方、C末端側はイムノグロブリンドメインが続いている。YopM蛋白質のロイシンリッチリピートは、 $\beta$ -polyproline IIの構造モチーフをとる<sup>8)</sup>。またglycoprotein Ib $\alpha$ とNogo receptorのロイシンリッチリピートは主に、 $\beta$ - $\beta$ ターンモチーフをとる<sup>9-10)</sup>。これまで合計18種類のLRR蛋白質の構造が、原子座標レベルで説明されている。

立体構造が明らかにされたすべてのLRR蛋白質は円弧としてみなすことができるので、円弧の半径を求めた。この目的のために、3次元データを最適な円にフィットさせる3次元circle fitting法を開発した<sup>6)</sup>。この方法の原理は最小二乗法である。3次元データとしては、 $\beta$ -ストランドを形成しているhighly conserved segmentの4番目のアミノ酸の $\alpha$ 炭素の原子座標を用いた(図5)。

図5は、LRRのリピート数が11の場合について示したものである。3次元circle fitting法からこの円弧の半径 $R$ と回転角 $\Omega$ を計算できる。リピート当たりの平均の回転角 $\omega$ は、

$$\omega = \Omega / (N-1) \quad (1)$$

で求められる。ここで、 $N$ はリピート数である。

この3次元circle fitting法を、すべての構造が解かれた

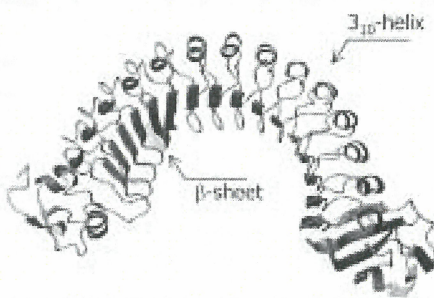


図4 Internalin-Aの立体構造のリボン表示  
(蛋白質データベースPDBのaccession No. 106S)

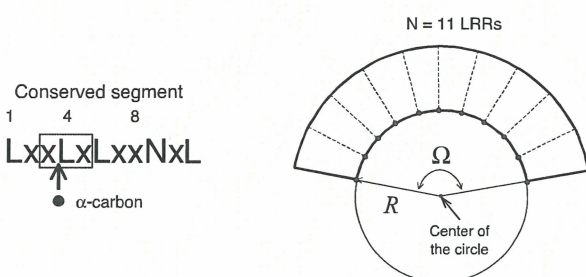


図5 LRR arcの3次元Circle Fitting法

LRR蛋白質に適用し $R$ と $\omega$ を計算した。結果の一部を図6に示す。ここでは、4種類のLRR蛋白質は、ribonuclease inhibitor (RI)<sup>11)</sup>、polygalacturonase inhibiting protein (PGIP)<sup>12)</sup>、yopM<sup>8)</sup>、Nogo receptor (NgR)<sup>10)</sup>である。これらのLRR蛋白質は、それぞれ $\beta$ - $\alpha$  helix、 $\beta$ - $3_{10}$ -helix、 $\beta$ -polyproline II、 $\beta$ - $\beta$  turnの構造モチーフをとる。

3次元circle fitting法で求めたこれらの蛋白質の円を図6に示した<sup>6)</sup>。円の半径 $R$ は、さまざまな半径をとり、右側にいくほど半径 $R$ の値は大きくなっている。円の半径の変化は、円弧の外側に位置する二次構造の違いを反映している。即ち、 $\alpha$ -helix、 $3_{10}$ -helix、polyproline II、 $\beta$ -turnの太さの反映と考えることができる。外側のヘリックスの太さが小さくなるにつれ、円弧の半径は大きくなる。一方、円弧の半径とは逆に、リピート当たりの平均の回転角 $\omega$ は小さくなる。この $R$ と $\omega$ を用いて

$$R \sin (\omega / 2) (=D) \quad (2)$$

を計算すると、図6に示した様にほとんど一定であることがわかった。この理由を、図7で説明する。図7から、 $D$ は、PQ間の距離、すなわち隣り合うリピートの $\beta$ -strand間の平均距離をもとめていることがわかる。 $R$ と $\omega$ の大きさは互いに逆の関係にあり、 $\beta$ -strand間PQの平

Protein name	RI	PGIP	YopM	NgR
Structural motif	$\beta$ - $\alpha$ helix	$\beta$ - $3_{10}$ helix	$\beta$ -polyproline II	$\beta$ - $\beta$ turn
$\alpha$ -carbon				
$R$ (Å)	17.7	< 23.5	< 24.7	< 33.7
$\omega$ (°)	16.9	> 12.4	> 11.6	> 8.7
$2 R \sin (\omega / 2)$	5.13	$\approx$ 5.06	$\approx$ 4.98	$\approx$ 5.11

(Å)

図6 代表的な4つのLRR蛋白質の3次元Circle Fitting法の計算結果  
 $R$ 、円の半径； $\omega$ 、リピート当たりの回転角。RI, ribonuclease inhibitor; PGIP, polygalacturonase inhibiting protein, NgR, Nogo receptor

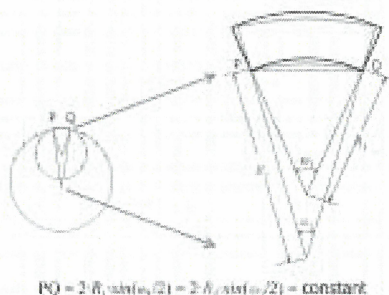


図7 LRR arcの幾何学構造的パラメータの関係  
 $R$ 、円の半径； $\omega$ 、リピート当たりの回転角



均距離は一定の値になるというわけである。事実、これまで構造が解かれたすべてのLRR蛋白質における  $R$  と  $\omega$  を求め、このPQを計算するとほとんど一定であった<sup>6)</sup>。

### LRR蛋白質におけるメビウスの帯

次にそれぞれのロイシンリッチリピートの  $\beta$ -strand をベクトルで表し、3次元空間中表示してみた。その結果を図8に示す。すでに述べたように、Internalin-Aでは16個のロイシンリッチリピートが存在している。円の中心軸の垂直方向からみた図8 a から、繰り返したベクトルは一つの面を形成することがわかる。

円の中心軸方向から眺めると、面白いことに、ベクトルで表した  $\beta$ -strand の向きが、次第に傾く (図8 b)。この面は、明らかにメビウスの帯の一部を表している。定量的解析のために tilt angle ( $\theta_i$ ) を計算した (図9)。図9 a にその tilt angle の定義を表す。ここで、 $b_i$  は、 $i$  番目のLRRの  $\beta$ -ストランドをあらわすベクトルである。結局、tilt angle ( $\theta_i$ ) は、円弧の中心軸からの傾き角を示す。メビウスの帯の場合、この tilt angle ( $\theta_i$ ) は一回りすると  $180^\circ$  変化することになる。

Internalin-A の場合において、 $\theta_i$  を  $i$  番目のリピート ( $N_i$ ) に対してプロットしたものを図9 b に示す。直線的に変化していることがわかる。この直線の傾きから、1回転あたりの tilt angle  $\theta_i$  を求めることができる (3式)。

$$\theta_i = N_i [\Delta \theta_i / \Delta N_i] \quad (3)$$

ここで、 $N_i$  は円弧が1回転したときのリピート数であり、これは360度をリピート単位当たりの平均の回転角  $\omega$  で割ったもので与えられる (4式)。

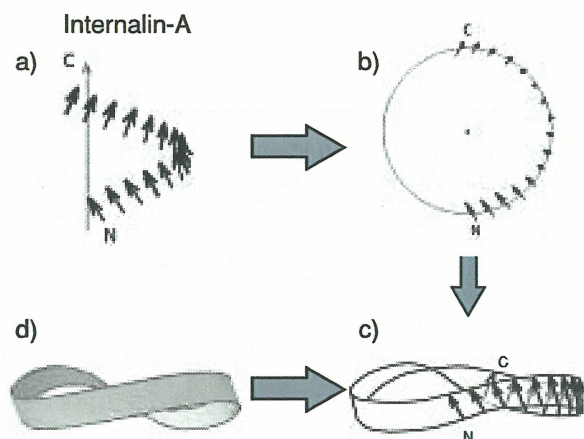


図8 Internalin-Aのメビウスの帯<sup>7)</sup>  
(a) 各リピートの  $\beta$ -strand のベクトルの円の中心軸から平行に眺めた図；(b) 各リピートの  $\beta$ -strand のベクトルの円の中心軸方向から眺めた図；(c) メビウスの帯上に描いた各リピートの  $\beta$ -strand；(d) メビウスの帯。

$$N_i = 360 / \omega \quad (4)$$

理想的なメビウスの帯の場合、 $\theta_i$  は  $180^\circ$  になる。Internalin-A では約  $190^\circ$  となり、ほぼ理想的なメビウスの帯の場合の  $180^\circ$  に非常に良く一致している。したがって、LRRの内側の面は、定量的にもメビウスの帯の特徴をもっていると結論できる<sup>6)</sup>。メビウスの帯としてLRR蛋白質の内面は、リガンドとの相互作用において、本質的な役割を果たしているものと考えられる<sup>7)</sup>。

ごく最近、他の研究者によるメビウスの帯を意識した蛋白質の立体構造研究が行われ始めている<sup>13)</sup>。彫刻の分野においては、メビウスの帯を応用した位相学的なさまざまな造形がなされている。図10に示したものはメビウスの帯状をしたスパイラルリング (エクスス) である<sup>14)</sup>。

### まとめ

トポロジーとよばれる純粋に数学的に提案されていたメビウスの帯が、NbSe<sub>3</sub>単結晶、芳香族炭化水素化合物、LRR蛋白質などの自然界にも存在することが明らかとなった。本総説で示したように、メビウスの帯は数学、物理学、化学、生物学などの自然科学のみならず芸術とも密接に関

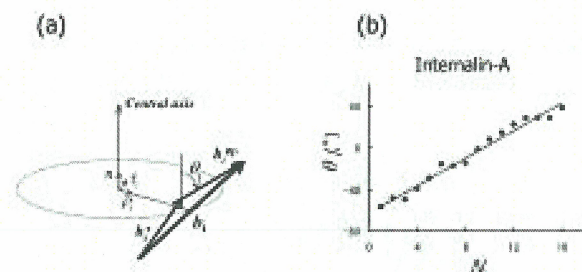


図9 Internalin-AのTilt angle ( $\theta$ ) (a) リピート  $i$  番目のTilt angle ( $\theta_i$ ) の定義；(b) リピート番号のTilt angle ( $\theta_i$ ) とリピート番号との関係。(a) の詳しい説明は原論文を参照せよ<sup>6)</sup>。

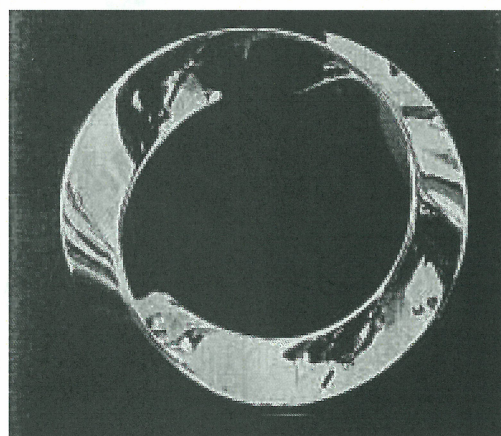


図10 スパイラルリング<sup>14)</sup>

係しており、予想外の広がりを見せている。

## 謝 辞

大崎満教授（北海道大学大学院農学研究科）、松本毅博士（北海道大学名誉教授）、引地邦男博士（北海道大学名誉教授）、Robert H. Kretsinger教授（バージニア大学生物学科）、山田恵子助教授（札幌医大保健医療学部）、神谷昌克博士（北海道大学生物科学専攻）からさまざまな有益な意見、コメントそしてサポートしていただきました。御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 松本幸夫 トポロジー入門、岩波書店、東京、2004
- 2) Tanda S, Tsuneta T, Okajima Y, et al : Möbius strip of single crystals. *Nature*. 417: 397-398, 2002
- 3) Ajami D, Oeckler O, Simon A, et al : Synthesis of a Möbius aromatic hydrocarbon. *Nature* 426 (6968) : 819-821, 2003.
- 4) Kawase T, Oda M : Möbius aromatic hydrocarbons: challenges for theory and synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 43 : 4396-4398, 2004.
- 5) Nürnbergger, T, Brunner, F, Kemmerling, et al : Innate immunity in plants and animals: striking similarities and obvious differences. *Immunol. Rev.* 198 : 249-266, 2004
- 6) Enkhbayar P, Kamiya, M, Osaki M, et al : Structural principles of Leucine-rich repeats (LRR) proteins. *Proteins; Struc. Func. Bioinform.* 54 : 394-403, 2004.
- 7) Matsushima, N, Enkhbayar, P, Kamiya, M, et al : Leucine-rich repeats (LRRs) : structure, function, evolution and interaction with ligands. *Drug Design Reviews* 2 : 305-322, 2005
- 8) Evdokimov, AG, Anderson, DE, Routzahn, KM: Unusual molecular arcitecture of the Yersinia pestis cytotoxin YopM: a leucine-rich repeat protein with the shortest repeating unit. *J. Mol. Biol.* 312 : 807-821, 2001
- 9) Dumas JJ, Kumar R, Seehra J, et al : Crystal structure of the GpIba-thrombin complex essential for platelet aggregation. *Science*. 301 : 222-226, 2003
- 10) He XL, Bazan J.F, McDermott G, Park JB, et al : Structure of the nogo receptor ectodomain. A recognition module implicated in myelin inhibition. *Neuron* 38 : 177-85, 2003
- 11) Kobe B, Deisenhofer J : Crystal structure of porcine ribonuclease inhibitor, a protein with leucine-rich repeats. *Nature* 366 : 751-756, 1993
- 12) di Matteo A, Federici L, Mattei B, et al : The crystal structure of polygalacturonase-inhibiting protein (PGIP) , a leucine-rich repeat protein involved in plant defense. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 100 : 10124-10128, 2003
- 13) Jennings CV, Rosengren KJ, Daly NL, et al : Isolation, solution structure, and insecticidal activity of kalata B2, a circular protein with a twist: do Möbius strips exist in nature? *Biochemistry* 44 : 851-60, 2005.
- 14) 日本図学会編、美の図学、森北出版、東京、1998年



