

クラスター解析による
Photoactive Yellow Protein の構造変化に関する理論的研究

○水上 卓¹、杉山 歩²、齋藤 大明² 長尾 秀実^{1,2}
(北陸先端大院・マテリアル¹、金沢大院・自然²)

【序】

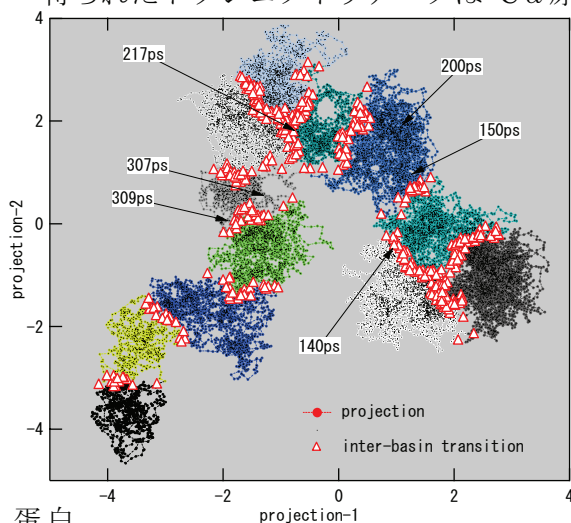
PYP(photoactive yellow protein)は *Ectothiorhodospira halophila* のもつ青色感受性の光走性色素蛋白質である。発色団パラ-クマル酸の *trans-cis* 光異性化をトリガーとして蛋白質が構造変化し、数種類の間体をシーケンシャルに生成することにより機能発現する。機能発現に向けた構造変化のメカニズムを解明することは、この分野における大きなテーマのひとつである。

蛋白質の構造変化は全原子の座標、速度、力場（相互作用）が得られれば原理的には説明できるはずであるが、物理化学的意味を得るには扱うべきデータ量が大きいために困難を伴う場合が多い。蛋白質の構造変化を記述する際にいかに特徴量を抽出するかということは大きな問題であり、さまざまな情報の簡略・圧縮の手法が試みられて来た。我々は今回、分子動力学計算によるデータに対して、階層的クラスター解析[1]を適用し、アミノ酸残基レベルのミクロスコピックな時間・空間領域での構造変化を解析し、ポテンシャルエネルギーの Basin 間遷移の同定と、その遷移におけるアミノ酸残基レベルでのポテンシャルエネルギーのやりとりによる構造変化の解釈を試みた。

【方法】

初期構造は PDBID:2PYP を用いた。分子動力学シミュレーションに用いた力場は Amber03、および発色団であるクマル酸周辺の電荷分布を Gaussian03 による量子力学計算(B3LYP/6-31+G(d,p))によって決定し、それから導いた力場を採用した。TIP3P 剛体モデル水分子を蛋白質周辺に 11131 個配置し、300K にて NVT アンサンブルで分子動力学シミュレーションを行った。トータルのランタイムは 5 ns である。

得られたトラジェクトリデータは C α 原子について主成分解析(PCA)を行い、第一・第二



蛋白

主成分へのトラジェクトリのプロジェクションを計算することにより、二次元マップを得た。この二次元マップ上の点は、ある時刻での蛋白質構造の代表点であり、二点間の距離は、第一と第二のモードによる射影構造間の deviation を意味する。我々は、500 ps のトラジェクトリからなる二次元マップ上の 20000 点に対して階層的クラスタ解析を行い、任意のクラスタレベルにおけるクラス分けを行った。また、得られた構造変化のポテンシャルを考察するために、質に含まれる全アミノ酸残基間のポテンシ

図1. 蛋白質 PCA の第一・第二主成分によるトラジェクトリの射影と 12 のクラスタおよび遷移点

yalエネルギー(約 8000 ペア)を 10000 flameshot で計算し、その特異値分解(Singular Value Decomposition :SVD[2])を行った。

【結果と考察】

図 1 にトラジェクトリデータの PCA による二次元プロジェクションマップを示す。軌道は図の右下からスタートし、左下で終わっている。軌道上の全点をクラスター解析から(便宜的に)12 の領域に分け、色別に示す。領域間の遷移は 481 回あり、白抜き三角で表示した。

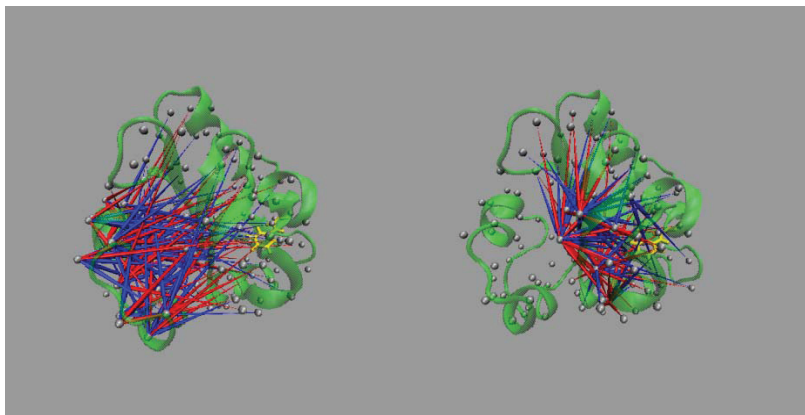


図 2. 蛋白質アミノ酸残基間のポテンシャル SVD による独立成分 U スペクトル。

左)U1、右)U7。赤線は負の、青線は正のポテンシャルを示す。

各領域をポテンシャルの Basin であると仮定すると、構造変化の反応は何度も Basin 間の遷移を繰り返しつつ進行することがわかる。Basin 間遷移の頻度の時間依存を、Amber 力場より別に計算した蛋白質のポテンシャルエネルギー変化と比較すると、ポテンシャル変化と遷移の頻度のあいだには高い相関があった。

一方、蛋白質のアミノ酸残基間のポテンシャル変化の SVD からは、比較的ブロードな特異値の分布が得られたが、蛋白質全体のポテンシャルエネルギー変化の再現を行うと、約 10^1 個程度の成分からなる線形結合で特徴を反映した。SVD におけるアミノ酸残基間ポテンシャルエネルギー分布の独立成分である U スペクトルを調べると、たかだか数個のアミノ酸残基の関与がドミナントであり、かつ各成分において特徴的に偏ったプロファイルを示した(図 2)。このことから、少なくとも数百ピコ秒の時間オーダーにおける蛋白のポテンシャルの変化は、10 個程度の”独立したポテンシャル変化のパターン”の組み合わせによってシナリオ化できると考えられる。

講演ではこれらのクラス分けされた諸構造を用い、構造変化において具体的にどのアミノ酸残基がエネルギー的に関与しているかを含めて、蛋白質のダイナミクスを議論する。

[参考文献]

1. R.Dubes and A.K.Jain, *Pattern Recognition*, **11**, 235-254 (1979)
2. G.H.Golub and C.Reinsch., *Numer.Math*, **14**, 403-420(1970)