

分子動力学シミュレーションによるタンパク質の遅い運動の解析

(横浜市大院・生命ナノシステム) 成富 佑輔, ○ 淵上 壮太郎

【序】タンパク質のシミュレーション結果には動的構造情報が原子レベルの精度で含まれているが、複雑多様な揺らぎの実態、その動的機構、機能との相関を解明するためには、膨大なデータの中から有用な情報を抽出する必要がある。特に、タンパク質の遅い時間スケールの運動は機能と関連する可能性が高く、その運動を効率的に特定・解析する手法が求められている。そのような手法として、最近、我々は「時間構造に基づいた独立成分分析 (tICA)」を提案した^[1]。本研究では、リジン・アルギニン・オルニチン結合タンパク質 (LAO) を対象として 1 μ s の長時間シミュレーションを実行し、得られた時系列データに tICA を適用することによって LAO 主鎖の遅い運動を同定し、特徴づけることを試みた。

【分子動力学シミュレーション】基質が結合していない LAO の結晶構造 (PDB ID: 2LAO, 図 1) を用い、水を陽に含んだ全原子分子動力学シミュレーションを行った。系の総原子数は約 8 万である。シミュレーションの実行には Ikeguchi により開発された分子動力学シミュレーションソフトウェア MARBLE を使用し、力場は CHARMM22/CMAP を用いた。周期境界条件を課し、静電相互作用の計算には Particle Mesh Ewald 法を用いた。作成した初期構造をエネルギー最小化し、NPT アンサンブルを用いた平衡化を行った後、NVE アンサンブルで本計算を 1 μ s 実行した。

シミュレーションの結果を見てみると、LAO が大きく揺らいでいる様子が観察される (図 2 の黒線)。揺らぎの時間スケールに注目すると、100 ns オーダーの遅い時間スケールの揺らぎが含まれていることもわかる。各ドメインは安定であることから、LAO の揺らぎはドメイン運動が支配的であることが示唆される。

【tICA の概略】時系列データ $x(t)$ の tICA を実行するには、共分散行列 C と時間遅れ共分散行列

$$\bar{C} = \left\langle \left(x(t) - \langle x(t) \rangle \right) \left(x(t+t_0) - \langle x(t) \rangle \right) \right\rangle$$

を用いて、一般化固有値問題 $\bar{C}F = CFK$ を解く。ここで、 F は固有ベクトル行列、 K は固有値行列。また、本研究では、遅延時間パラメータ t_0 を 1 ns とした。tICA では、固有ベクトル f_i は非直交基底をなしており、対となるベクトル $g_i = C f_i$ が運動の方向を表わす独立成分となる。固有

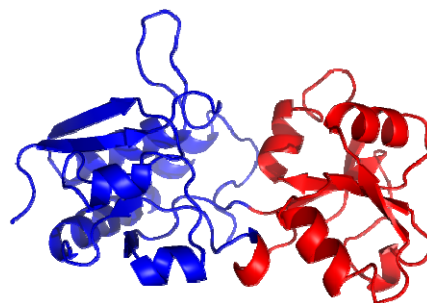


図 1 : リジン・アルギニン・オルニチン結合タンパク質。2つのドメイン(青、赤)から成る。

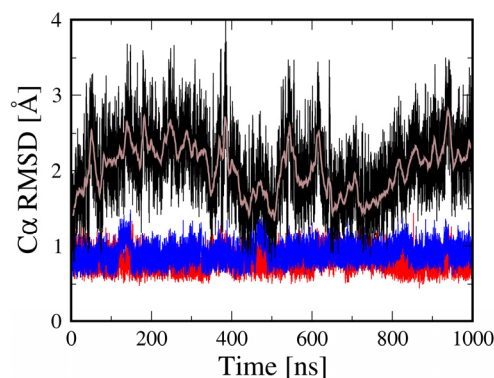


図 2 : 結晶構造との C_{α} RMSD の時間発展。全体:黒, 各ドメイン:青, 赤。

値は運動の時間スケールを特徴づけている。

【tICAによって特定された遅い運動】LAOの C_{α} 原子を対象とし、シミュレーション結果にtICAを適用して得られた独立成分を図3に示す。第一独立成分(IC1)によって表わされる最も遅い時間スケールの運動(図3上段)では、218番目から221番目の残基にかけての局所的な部分の変動が顕著であった。この部分の運動の詳細を調べたところ、ペプチド結合部分が1 μ s中で一度だけクランクシャフト運動を起こしていた。このような稀にしか起こらない運動ではその時間スケールが遅くなるので、tICAが目論見通りにうまく機能していることがわかる。

第三独立成分(IC3)においても、IC1と同様に、顕著な局所運動が14~16番目の残基、および、167番目の残基に見られる(図3下段)。前者周辺の運動を調べたところ、4本の水素結合が解離した後、しばらくして元の結合が再形成されるというイベントが2回起こっていた。167番目の残基はこのイベントが発生しているドメインとは別のドメイン上にあるが、ちょうど向かい側にあたっており、2つの運動にはなんらかの因果関係が想像される。しかし、ドメイン間に直接の相互作用は観察されなかったため、同じような時間スケールをもつ2つ運動が分離できず、1つの独立成分で記述されてしまったのではないかと推測される。

一方、第二独立成分(IC2)にはIC1のような顕著な局所運動は存在せず、2つドメインが反対方向に回転し、全体がねじれるような運動(ねじれ運動)を表わしていることがわかる(図3中段)。この運動は、図2に見られる遅い時間スケールの揺らぎの原因となっていることも確認できた。この結果は、ドメイン運動のみに限定してtICAを行った以前の解析結果^[1]とも一致している。

以上のように、tICAではタンパク質の遅い時間スケールの運動を、その運動が全体的であるか局所的であるかにかかわらず、うまく抽出することができ、その運動の詳細を明らかにすることができた。

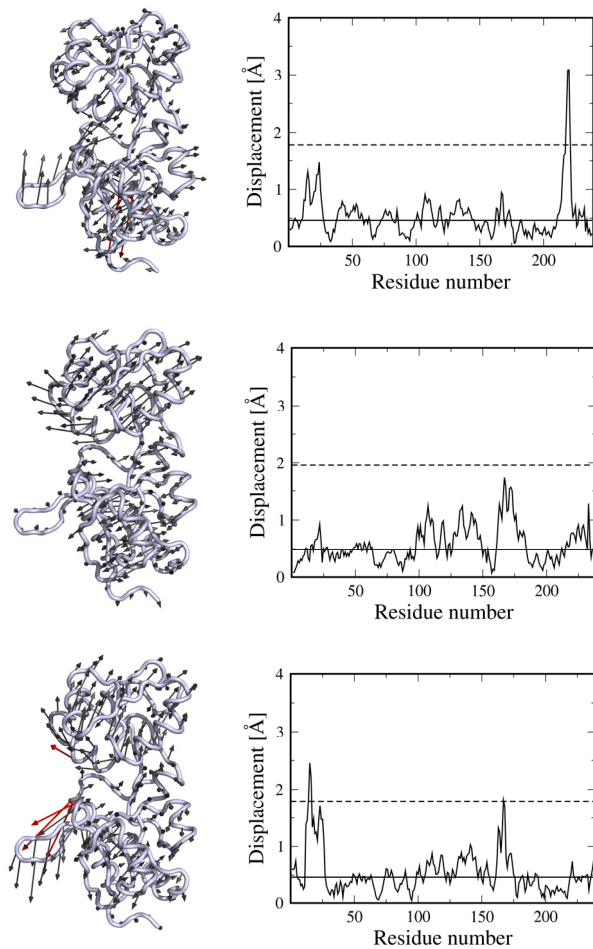


図3 : tICAによって特定されたLAOの遅い時間スケールの運動。上から順にIC1, IC2, IC3。左図では運動の方向を矢印で示した。右図は残基ごとの変位の大きさ。実線はメジアン、破線はその4倍。メジアンの4倍よりも大きな変位を示す残基は、左図の矢印を赤色にしてある。

[1] Y. Naritomi and S. Fuchigami, *J. Chem. Phys.* **134**, 065101 (2011).