

3P093

独立成分分析 tICA によるタンパク質主鎖二面角の遅い運動の解析

(横浜市大院・生命医科学) ○ 瀧上 壮太郎

Slow dynamics of protein backbone dihedral angles revealed by time-structure based independent component analysis

(Yokohama City University) ○ Sotaro Fuchigami

【序】近年の計算機の日覚ましい発展によって、長時間の分子動力学シミュレーションが実行可能となり、タンパク質の複雑な揺らぎ、中でも機能と関連する可能性が高いタンパク質の遅い運動、を原子レベルで再現できるようになってきた。タンパク質のダイナミクスを理解するためには、計算で得られる膨大なデータの中から目的の情報を適切に抽出することができる解析手法が必要である。そのような手法の一つとして、我々は「時間構造に基づいた独立成分分析 (tICA)」を提案し、タンパク質の遅い運動を効率的に特定・解析できることを示した。これまでの解析では C_{α} 原子のデカルト座標を対象としてきたが、タンパク質の構造変化は主に主鎖二面角 ϕ と ψ の変化によってもたらされる。そこで、本研究では、タンパク質の主鎖二面角 ϕ , ψ に着目し、その遅い運動を tICA によって明らかにすることを試みた。

【分子動力学シミュレーション】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, 238 残基) を対象として選び、基質が結合していない LAO の結晶構造 (PDB ID: 2LAO, 図 1) を用いて、水を陽に含んだ系 (総原子数は約 8 万) の全原子分子動力学シミュレーションを行った。シミュレーションの実行には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。系に周期境界条件を課し、静電相互作用は Particle Mesh Ewald 法で計算した。作成した初期構造をエネルギー最小化し、NPT アンサンブルで平衡化を行った後、NVE アンサンブルで本計算を 1 μ s 実行した。

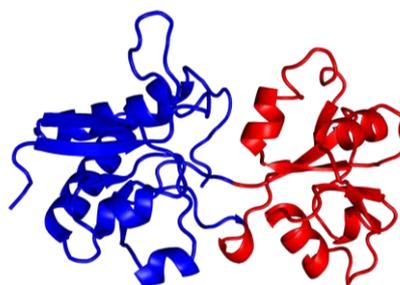


図 1 : リジン・アルギニン・オルニチン結合タンパク質。2つのドメイン(青と赤)から成る。

【tICA の概略】時系列データ $x(t)$ を tICA によって解析するには、まず共分散行列 $C = \langle (x(t) - \langle x(t) \rangle) (x(t) - \langle x(t) \rangle)^T \rangle$ と時間遅れ共分散行列 $\bar{C} = \langle (x(t) - \langle x(t) \rangle) (x(t + t_0) - \langle x(t) \rangle)^T \rangle$ を計算し、続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。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 $g_i = Cf_i$ が独立成分の運動方向を表わすモードベクトルとなる。固有値は独立成分の運動の時間スケールを特徴づけている。主鎖二面角の時系列データを解析する場合、座標の周期性のため単純平均が意味をなさず、そのままでは上記の解析を適用することができない。そこで、各二面角 θ_i を二次元の座標 $(\cos \theta_i, \sin \theta_i)$ に変換し、その時系列データを解析の対象とした。

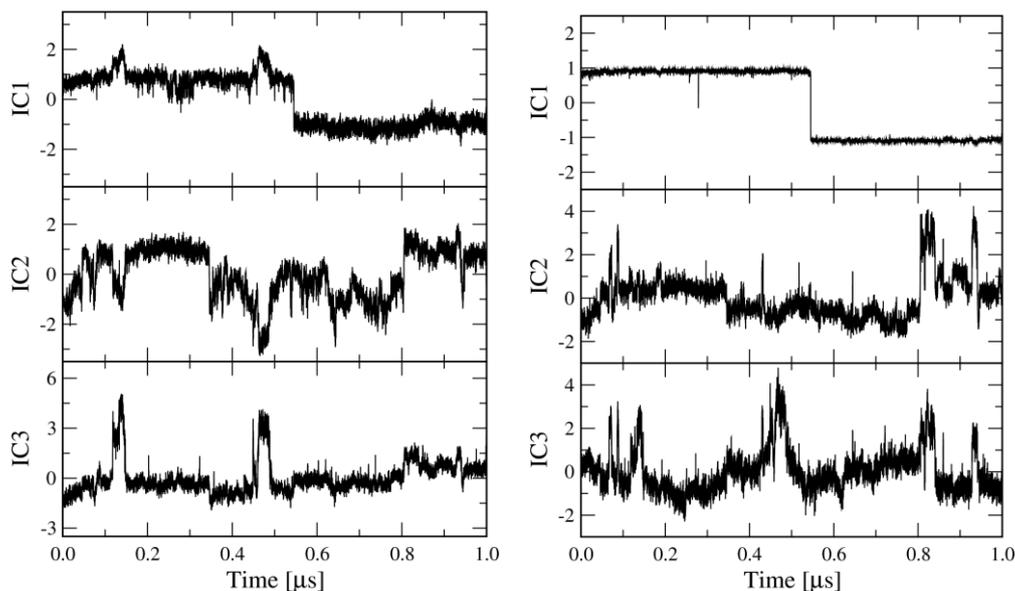


図 2 : tICA によって特定された LAO 主鎖の遅い運動. tICA を C_{α} 原子のデカルト座標の時系列データに適用した場合 (左) と主鎖二面角の時系列データに適用した場合 (右) の独立成分 IC1, IC2, IC3 の時間変化.

【tICA によって特定された遅い運動】 LAO の C_{α} 原子のデカルト座標, および, 主鎖二面角 ϕ , ψ の時系列データそれぞれに tICA を適用して得られた独立成分の時間変化を図 2 に示す. 2 つの解析 (C_{α} -tICA と d-tICA) の結果を比べると, 上位 3 つの独立成分 (IC1, IC2, IC3) の時間変化はよく似た挙動を示していることがわかる. このことは, LAO 主鎖の遅い運動が, 座標系に依らず, tICA によって同じように特定できることを示唆している. これまでの解析から, C_{α} -tICA で同定された遅い運動は, IC1 が D220 と G221 の間のペプチド結合部分のクランクシャフト運動, IC2 がドメインのねじれ運動, IC3 が P16 周辺における局所的アンフォールディングであることがわかっている.

図 3 には, d-tICA で得られた独立成分における各二面角の変位の大きさを示した. IC1 では D220 ψ と G221 ϕ が大きく動いており, C_{α} -tICA の IC1 と同じ運動を表していることがわかる. 一方, IC2 で最も大きく動いているのは F233 ϕ である. この残基はヒンジ領域の裏側に位置しているため, ドメイン運動と関連した運動が生じていると考えられる. それ以外の 3 つの大きな変動部分はドメイン運動と関係ない局所的な運動を表していることがわかる. 同じように, IC3 でも大きく変動する部分があるが, C_{α} -tICA の IC3 と同様の挙動を引き起こしているのは 11~15 番目の残基部分であることを確認することができる.

以上のように, 主鎖二面角を用いた tICA でも, C_{α} 原子のデカルト座標の場合と同じように, タンパク質主鎖の遅い運動を同定・抽出し得ることがわかった.

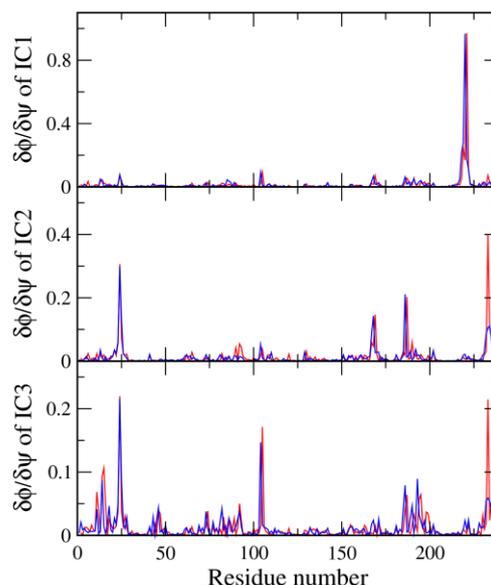


図 3 : 主鎖二面角の tICA によって得られた独立成分における各二面角の変位の大きさ (赤: ϕ , 青: ψ).