

課題名 (タイトル) : 蛋白質機能解析のための自由エネルギー地形計算手法の開発

利用者氏名 : ○原田 隆平

所属 : 情報基盤センター 計算工学応用開発ユニット

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

タンパク質は熱揺らぎを効率的に利用し、柔軟に構造変化することで機能を発現する。従って、タンパク質の柔軟なダイナミクスを調べることは、機能を理解する上で重要である。また、ダイナミクスを規定している自由エネルギー地形を探索することは重要である。タンパク質は多自由度複雑系であるので、地形は多数の準安定状態が存在する起伏の激しい多谷構造をもち、有限時間の分子動力学シミュレーション (Molecular Dynamics simulation: MD) による構造探索では、準安定構造の1つにトラップされてしまう可能性が高いため、効率的な地形計算が困難である。一般的に、機能に関するタンパク質の柔軟なダイナミクスは、通常の MD では到達することが困難な長時間領域(ミリ秒~秒)で観測される遅い運動である場合が多い。例えば、フォールディング過程や、機能に関するドメイン運動などである。最近では、タンパク質に特化した MD 専用計算機を設計することにより、ミリ秒スケールの MD が実現し始めているが、専用計算機を使用できる環境は限られるため、現実的に利用可能な PC クラスタを用いて、タンパク質の柔軟なダイナミクスを実用的な実行時間内で観察することは困難である。加えて、これらの運動は確率的に非常に起こりにくい「レアイベント」であるため、仮に長時間の MD を実行できたとしても再現できる保証はない。以上の様な問題点から、タンパク質機能に関する重要な構造変化を再現・予測し、ダイナミクスを規定している自由エネルギー地形を効率的に計算可能な手法を構築することが本研究課題の目的である。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本年度は、長時間 MD に代えて、初期構造の異なる短時間 MD を超並列的に実行する「カスケード型超並列シミュレーション」の概念を拡張したタンパク質構造サンプリング法を開発した。具体

的には、初期構造の構造類似性に注目して、出来るだけ構造が類似していないタンパク質構造のみを繰り返しサンプリングしていくことで効率的な構造探索を実現する "Structural Dissimilarity Sampling: SDS)" を開発した。SDS では、構造探索の度に、原子座標トラジェクトリから、互いに構造が類似していないスナップショットを選択し、選択した初期構造から短時間 MD をリスタートさせるサイクルを繰り返していくことで、タンパク質の大規模構造変化を促進し、機能に重要な構造変化や、タンパク質の天然構造を再現・予測する方法である。初期構造選択時の非類似度として、構造間の内積を定義し、内積の和が最小になるようなスナップショットを逐次選択し、構造サンプリングの初期構造として用いる。この計算スキームにより、構造サンプリングのサイクルにおいて、出来るだけ類似していない構造が初期構造として選択されるため、構造空間を効率的に拡大することが可能となる。

3. 結果

SDS の構造サンプリング効率を検証するため、マルトース結合タンパク質(370 残基)に適用し、open-closed 構造変化の再現を試みた。計算結果として、SDS を適用することにより、ナノ秒オーダーの計算時間でレアイベントを再現出来た。比較として、通常の MD を 1 マイクロ秒実行したところ、同じ構造変化を再現することが出来なかった事実から、SDS の計算効率の高さが伺える。構造予測として、50 残基以下のミニタンパク質の天然構造予測を試みた。計算結果として、SDS を適用することにより、同様にナノ秒オーダーの計算時間で天然構造を予測することに成功した。

4. まとめ

本年度は、「カスケード型超並列シミュレーション」を拡張し、初期構造の構造類似性に着目し初

期構造を選択・構造リサンプリングのサイクルを繰り返す ”Structural Dissimilarity Sampling (SDS)” を開発し、タンパク質の大規模構造変化・天然構造予測に適用し、本手法の有用性を検証した。

5. 今後の計画・展望

今後の計画として、SDS を様々なターゲットに適用し、タンパク質の機能解明を目指す。

6. 利用がなかった場合の理由

該当無し。

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

Ryuhei Harada, Yu Takano, Yasuteru Shigeta, “TaBoo SeArch (TBSA) algorithm with a modified inverse histogram for reproducing biologically relevant rare-events of proteins”, *Journal of Chemical Theory and Computation*, volume 12, pages 2436-2445 (2016).