

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 : 計算科学研究機構プログラミング環境研究チーム

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

タンパク質の機能発現に重要な構造変化は、通常の分子動力学(MD)で追跡可能な時間より長時間の確率過程において観測される「生物学的レアイベント」である。本研究課題では、(I) 構造変化を誘起する可能性が高い初期構造選択と、(II) 短時間 MD による初期構造の構造リサンプリング過程から成る効率的構造サンプリング手法を提案した。本手法で鍵となるのは、構造変化を誘起する可能性が高い初期構造を高速かつ適切に選択することである。我々はこれまで、タンパク質の結晶構造情報や、異方的構造揺らぎを指標として構造遷移を誘起する構造サンプリング手法を提案してきた。更に、これらの手法を拡張し、反応座標が定義する高次元部分空間に縮約した状態分布の部分に着目し、分布における出現頻度が低い状態(分布の端)を集中的にリサンプリングしていくことで効率的に構造遷移を促進し、「レアイベント」を抽出する手法を開発した。その例として、我々が開発した Fluctuation Flooding Method (FFM) [J. Chem. Phys. **140**, 125103, (2014)] と呼ばれるタンパク質における異方的構造揺らぎを効率的に利用した構造サンプリング手法について、その詳細を報告する。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本研究課題で提案する構造サンプリング手法は、従来の汎用 MD プログラムのソースコードを改変することなく、外部からのスクリプト処理によって実行可能である。具体的には、MD の開始と終了、原子座標トラジェクトリの回収、初期構造の配置などをスクリプト処理により実行する。従って、RICC に既にインストールしてある汎用分子動力学パッケージ AMBER を用いて、多数の短時間 MD シミュレーションを独立に実行した。初期構造選択および構造リサンプリングについては、インターフェースとしてスクリプトを作成することにより計算を制御した。下記にそれぞれの手法の詳細を記す。

3. 結果

Fluctuation Flooding Method (FFM)

FFM は、タンパク質の異方的構造揺らぎを効率的に利用した構造サンプリング手法である。一般的に、機能発現に関するタンパク質の異方的構造揺らぎは主成分分析などによる解析手法により特徴づけられる。図 1 は主成分分析により抽出した主成分モードに射影したタンパク質の自由エネルギー地形を表している。

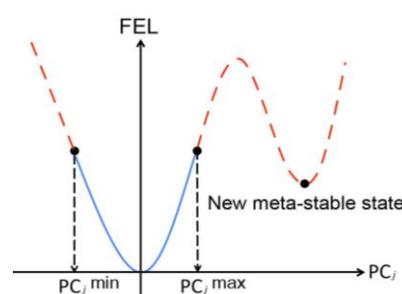


図 1: 主成分モードに射影したタンパク質の自由エネルギー地形. 青線: 元々の地形. 赤破線: FFM により探索された地形.

FFM は初期構造として、自由エネルギー地形の端に位置するタンパク質構造を集中的に構造リサンプリングする。具体的には、主成分モードに射影した地形の端の構造を多数ストックしておき、初期速度再分配による短時間 MD を超並列に実行する。この構造リサンプリングにより、地形の端から機能発現に関する重要な構造遷移が効率的に誘起されると期待し、構造リサンプリングを繰り返す。構造リサンプリングでは、選択された全ての初期構造が構造遷移するわけではないが、多数の初期構造に対して初期速度を再配分することで MD をリスタートさせることにより、確率的に隣接する準安定状態に構造遷移する初期構造も存在することになり、通常の長時間 MD よりも効率的に構造探索することが可能になる。図 2 に FFM のフローチャートを示す。

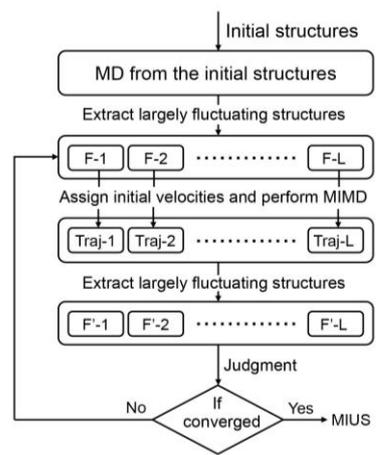


図 2: FFM のフローチャート. F-1, F-2, ..., F-L は, 主成分解析により抽出された異方的構造揺らぎをもつ初期構造群. Traj-1, Traj-2, ..., Traj-L は, 初期構造から初期速度再配分によりリスタートした MD トラジェクトリ.

FFM の計算手順は非常に単純であり, (I) 構造遷移する確率の高い初期構造の選択, (II) 短時間 MD による初期構造の構造リサンプリングのサイクルを繰り返すだけである. 上記のような非常に単純な計算手順を繰り返すことにより, 効率的に構造変化を誘起することが可能になる.

FFM のデモンストレーションとして, 加水分解酵素 T4 lysozyme (T4L) の open/closed 構造変化に適用した計算例を示す. 出発構造として, T4L の open 構造を選択し, closed 構造への構造変化を抽出することを目標とした. 計算効率の比較のため, open 構造を初期構造とする通常の長時間($1\mu\text{s}$)の MD も実行した. 図 3 は, FFM と通常の長時間 MD により探索された構造空間(第一第二主成分軸に射影された部分空間)における原子座標の軌跡である.

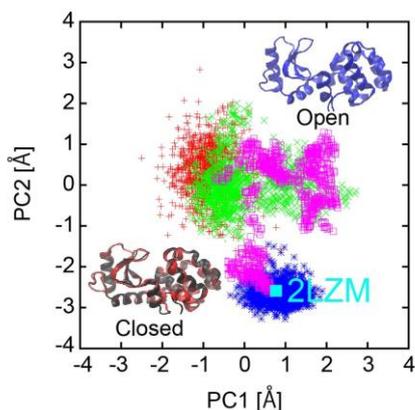


図 3: 第一第二主成分軸に射影された原子座標トラジェクトリ. FFM :マジェンタ. Open 構造出発($1\mu\text{s}$)の長時間 MD:赤. 2LZM(シアン)は T4L の結晶構造(closed 構造).

これらの計算結果から分かるように, FFM は ns オーダの計算時間で非常に効率的に open/closed 構造変化を抽出可能であることが分かる. 対照的に, $1\mu\text{s}$ という非常に長時間の MD を実行したとしても, open/closed 構造変化を抽出することは困難であり, 本手法の有用性の高さを示している. さらに, 初期構造選択後の超並列計算は互いに独立に実行出来るため, もし初期構造の数を増やすことが出来れば, さらなる構造サンプリングの向上も期待出来る.

4. まとめ

本研究課題では, 機能発現に関係している生物学的レアイベントを効率的に抽出するための構造サンプリング法(FFM)を開発し, 従来の MD と比較して非常に高い構造サンプリング効率を示すことを実証した.

5. 今後の計画・展望

今後の展望として, 開発した手法を実際のシステムに適用した応用研究を検討している. 具体的には, リガンド結合に伴う構造変化による分子認識問題や, 変性タンパク質の立体構造サンプリングなどへの応用につなげていきたいと考えている.

平成 26 年度 RICC 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

- ・ 査読付き論文: J. Chem. Phys. **140**, 125103, (2014), Ryuhei Harada, Yu Takano, and Yasuteru Shigeta.
- ・ 総説: タンパク質の柔らかな運動を誘起する分子シミュレーション, 原田隆平, 北尾彰朗

【国際会議などの予稿集、proceeding】

- ・ **Proceeding:** Ryuhei Harada, Yasutaka Nishihara, Nobuhiko Wakai, and Akio Kitao, AIP Conference Proceedings 1618, 86 (2014)