

パスサンプリングによるタンパク質構造変化解析

松永康佑¹, 藤崎弘士¹, 木寺詔紀^{1,2}

¹ 理化学研究所 次世代計算科学研究開発プログラム 分子スケール研究開発チーム

² 横浜市立大学 生命ナノシステム科学研究科 生体超分子システム科学専攻

ymatsunaga@riken.jp

概要: 近年、タンパク質構造変化過程における遷移パスウェイを探索し、遷移状態を安定に同定する方法として、パスサンプリングの一種であるストリング法が提案されている。ストリング法においては、滑らかな自由エネルギー地形上に 1 次元的なパスウェイが存在することが想定されているが、生体分子のような大自由度系・凹凸な自由エネルギー地形に適用する際には、経路空間におけるサンプリング効率の問題が現れる。本研究では、Hamiltonian レプリカ交換法によりストリングにおける隣り合った拘束条件間のレプリカを交換させることで、より効率的なパスウェイ探索法を提案する。

1 はじめに

近年、タンパク質の三次元立体構造のみならず、立体構造の変化がその機能に重要な役割を果たしていることが判明してきた[1]。タンパク質立体構造変化は、多次元の凹凸なエネルギー地形上を遷移しながら、ミリ秒から場合によっては秒という (atomic な時間スケールに比べて) 長時間スケールで起こる複雑な現象である。Brute force の分子動力学(MD)シミュレーションでこれらの構造変化過程を再現することは現状の計算機能力では極めて困難であると同時に、仮に再現し得たとしても、構造変化の軌道から構造変化過程のボトルネックである遷移状態周りがサンプリングされる割合は稀であり、そこから構造変化の機構に関する知見を得ることは難しい。

本研究では、パスサンプリング手法の一種であるストリング法を用いて構造変化のパスウェイとその遷移状態を探索するとともに、従来のストリング法では困難であった「複数」のパスウェイを探索する手法を提案し、構造変化に内在するパスウェイの複雑さを評価することを目標とする。

2 遷移パスウェイの探索

多くの異なる時間スケールが混在しているような系において、時間スケールの大きい~非常にゆっくりとした現象を理解するためには、ある反応座標(=遷移パスウェイ)に沿った自由エネルギー地形による記述が有効である。しかし、タンパク質のように様々な自由度が複雑に絡み合っている場合、有効な反応座標を事前に同定することは難しい。そこで、以下のような戦略がよくとられ

る: まず、反応座標「候補」を仮に定義する (慣性半径や主成分解析で得られるいくつかの主成分など)。その反応座標で貼られた多次元空間をメッシュに切り、各メッシュに軌道が束縛されるように、拘束条件を課した MD を行う (これは各メッシュで独立にできる)。アンブレラサンプリング [2] の手法を用いて、拘束条件の効果を取り除き、自由エネルギー地形を描く。この手法を用いれば、遷移状態周りのサンプリングも brute force MD よりは効率が改善されることが期待される。しかし、空間をメッシュで切ることから分かるように、反応座標候補の数とともに計算量が指数関数的に増大するために、実質的には 2~3 つの座標を候補として用いることしかできない (反応経路を探索する別の手法、メタダイナミクスにも同様の事情がある)。したがって、実際に複雑なタンパク質構造変化へ応用するには、反応座標候補空間をメッシュに切って、網羅的にサンプリングするのではなく、異なる原理で反応座標を効率よく探索するアルゴリズムが求められる。

Vanden-Eijnden ら [3] によって提案された、粗視化された変数に対するストリング法では、アンブレラサンプリングの場合と同様に、反応座標候補上において拘束ポテンシャル付きの MD シミュレーションを行なうが、拘束条件 (=粗視化変数) 自体を自由エネルギー地形に従ってドリフトさせていくことで、高次元反応座標候補中から一次元の反応座標を効率よく探索できることが特徴である。具体的には、異なる拘束条件下でそれぞれ MD シミュレーションを行い、拘束条件周りの自由エネルギー地形に従ってドリフトさせていき、

反応座標はドリフトが収束した時点の拘束条件の一次元の連なり(ストリング)によって表現される。途中、ストリングの伸長を調整するために拘束条件間で相互作用(通信)が必要となるが、それ以外では拘束条件の異なるレプリカシミュレーションが並列に走るだけの並列度の高いアルゴリズムである。構造変化を起こす最小の生体分子である、アラニンジペプチドにおいて、粗視化変数を二面角に取った場合のストリング法の適用例を図1に示す。

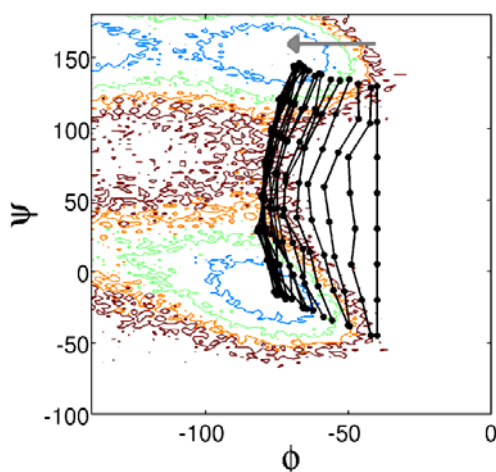


図1. ストリング法によって得られたアラニンジペプチドの α_R - β 構造間の遷移パスウェイ。各黒点が拘束条件を示しており、それらの連なり(ストリング)が自由エネルギー地形上をドリフトしていく。図中、矢印はストリングの発展方向を示す。Amber 力場と Generalized Born 溶媒を用いた。

3 より効率的な遷移パスウェイの探索

以上のように、ストリング法を用いることで、より確かな反応経路に沿った自由エネルギー地形を得ることができる。その結果として、構造変化のメカニズムや、遷移状態の情報を統計的に調べることが可能となる。しかし、生体分子のような大自由度系に適用する際には、経路空間におけるサンプリング効率の問題が現れる。1次元的な反応座標を切り出すことができたとして、それ以外の自由度に関して十分にサンプリングできなければ、自由エネルギーを精度よく計算できない。一般に、高次元の凹凸した自由エネルギー面上の遷移過程を考える場合には、サンプリング効率を可能な限りあげておく必要がある。

ストリングを用いたパスウェイ探索をより強力なものにするために、我々は従来のストリング法に Hamiltonian レプリカ交換法 [4,5] を組み

合わせたアルゴリズム(SHAREM 法)を提案する。具体的には、タンパク質構造を X 、拘束条件 i の下でのボルツマン分布を $P_i(X)$ とすると、拘束条件 i での構造 X と拘束条件 j での構造 X' を交換する遷移確率 $W(X \rightarrow X')$ とその逆の遷移確率 $W(X' \rightarrow X)$ は、詳細つり合いを仮定すれば

$$\begin{aligned} W(X \rightarrow X') P_i(X) P_j(X') \\ = W(X' \rightarrow X) P_i(X') P_j(X) \end{aligned} \quad (1)$$

と書ける。Metropolis 型の判定条件を用いて

$$W(X \rightarrow X') = \min\left(1, e^{-\Delta(X \rightarrow X')}\right) \quad (2)$$

に従って隣り合った拘束条件下のレプリカを交換させていけば、詳細つり合いを満たしながら広い経路空間の探索が可能となる。ここで、

$$\begin{aligned} \Delta(X \rightarrow X') \\ = \beta \left\{ [E_i(X') + E_j(X)] - [E_i(X) + E_j(X')] \right\} \end{aligned} \quad (3)$$

である。 $E_i(X)$ は拘束条件 i 下における構造 X でのエネルギーである。

この SHAREM 方法を用いることで、パスサンプリングの効率をあげるだけでなく、詳細つり合いを満たしながら、あるパスウェイから別のパスウェイへ渡り歩くことも期待される。これは経路積分の考えに基づく Onsager-Machlup 法の簡便な実装と考えることもできる。ポスターでは我々の手法の有効性を検証するとともに、タンパク質機能と構造変化が密接に関わっているとされる Adenylate Kinase などへの応用結果を示す。

参考文献

- [1] S. Fuchigami, Y. Matsunaga, and A. Kidera, *Adv. Chem. Phys.* (in preparation); M. Ikeguchi, J. Ueno, M. Sato, and A. Kidera, *Phys. Rev. Lett.* **94**, 078102 (2005).
- [2] B. Roux, *Comput. Phys. Commun.* **91**, 275 (1995).
- [3] L. Maragliano, and E. Vanden-Eijnden, *Chem. Phys. Lett.* **446**, 182 (2007).
- [4] H. Fukunishi, O. Watanabe, and S. Takada, *J. Chem. Phys.* **116**, 9058 (2002).
- [5] H. Lou, and R. I. Cukier, *J. Phys. Chem. B* **110**, 24121 (2006).