

## タンパク質系での高精度な自由エネルギー解析

(東大 生研)

○恒川直樹、佐藤文俊

タンパク質の分子シミュレーションでの構造や特性を解析するにおいて、正確な自由エネルギー計算は最も重要な目標である。水溶液中のタンパク質には様々な相互作用が拮抗しあい、僅かなエネルギー差で構造変化や機能発現をしたりもする。その自由エネルギー計算は1.0kcal/molほどの精度が必要と考えられる。

正確な自由エネルギー解析には正確な力場モデルと十分なサンプリングが必要となる。現在、タンパク質においても量子化学計算に基づく電子状態解析は可能であり<sup>1</sup>、正確なエネルギーが得られ、密度汎関数法ならば分散汎関数<sup>2</sup>の導入、ポスト・ハートリー・フォック法ならばMP2法<sup>3</sup>などの適用により、弱い相互作用も表現できる。一方、従来法を用いて、マルチカノニカル法<sup>4</sup>など、さまざまなサンプリング法の有効性が検討されている。原則的に、この両者を成り立たせた手法であれば、正確な自由エネルギーが得られるはずである。

基本的なアイデアは、図1に示すように、経験的力場( $H^{coarse}$ )を用いて高速かつ十分なサンプリングを行い、得られたそれぞれの(意味のある少数の)構造に対して正確なエネルギー( $H$ )計算を行う。これらをヒストグラム法<sup>5</sup>などを用いて解析しなおすことである。このReweighting手法には様々なものがあるが、それらの基本は簡易なものである。例えば、物理量 $x$ の期待値は

$$\langle x \rangle_{\beta} = \frac{\sum_i x(\mathbf{q}_i) \exp \{ -\beta H(\mathbf{q}_i) + \beta^{sim} H^{coarse}(\mathbf{q}_i) \}}{\sum_i \exp \{ -\beta H(\mathbf{q}_i) + \beta^{sim} H^{coarse}(\mathbf{q}_i) \}}$$

と表わされる。ここで、 $i$  はサンプリングで得られたコンフィグレーションに対してのインデックスであり、 $\beta^{sim}$ はサンプリングにおけるシミュレーションの温度の逆数である。同じくして、分布も表わすことができる。

$$P(x; \beta) = \frac{\sum_i \delta[x(\mathbf{q}_i) - x] \exp \{ -\beta H(\mathbf{q}_i) + \beta^{sim} H^{coarse}(\mathbf{q}_i) \}}{\sum_i \exp \{ -\beta H(\mathbf{q}_i) + \beta^{sim} H^{coarse}(\mathbf{q}_i) \}}$$

これらの式は原理的に正しいが、正確な見積もりを得るには十分なサンプリングが条件となる。実際、そのサンプリングは採用した相互作用モデル $H^{coarse}$ やシミュレーションの様々なパラメータに大きく依存する。その結果、一般には正確な見積もりを得ることは困難であり、深遠なシミュレーション設定が必須となる。

本手法をカットオフ半径導入による分散力エネルギーの誤差の修正に適用した場合に良い結果が得られたとする報告がある<sup>6</sup>。この誤差の修正では、2つのハミルトニアン $H^{coarse}$ 、 $H$ の違いは分散力に対するカットオフ半径の有る無しの違いであるが、1kcal/molを超えるカットオフ半径に依存した誤差を見事に取り除いている。そこでわれわれは、さらにカットオフ半径の適用をク

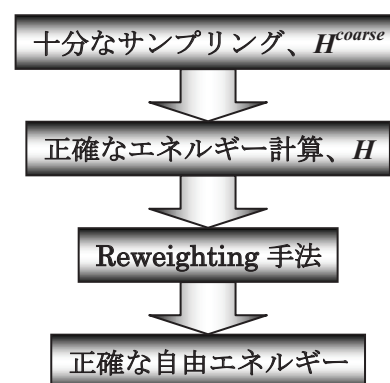


図1 正確な自由エネルギーへの戦略

ロン相互作用にまで拡張し、本手法の有効性を模索することにした。

SPC水分子モデル503分子で構成される周期境界条件を課した水のNVT一定の分子動力学シミュレーション $S_{coarse}$ を10ns実行した。このシミュレーションでの分散力とクーロン力の計算では8.0Åのカットオフ半径を適用した。比較対象として、分散力の計算には15.0Åのカットオフ半径を、クーロン力の計算にはParticle Mesh Ewald(PME)法を適用したシミュレーション $S$ も行った。図2に水の酸素原子間の動径分布関数を示す。黒の実線がシミュレーション $S_{coarse}$ から直接得られた結果で、赤の実線がシミュレーション $S$ から得られた結果である。両者の動径分布関数はほぼ重なるもので、どちらも同じような局所構造を再現していると言える。しかし、シミュレーション $S_{coarse}$ からReweighting手法で解析しなおした結果(図2の青の実線)はむしろ誤差が大きくなってしまった。図3は2つのシミュレーションで用いたそれぞれの力場エネルギー相関を示す。1つの黒点はシミュレーション $S_{coarse}$ のコンフィグレーション1つに相当する。黄点はシミュレーション $S$ の場合である。これで両者のサンプリング領域が異なっていることが分かる。例え局所構造が似ていても、系全体の構造としては異なることを示している。そのため、Reweighting手法による見積もりに実質寄与しているコンフィグレーションは僅かである。結果、誤差の大きい見積もりとなった<sup>7</sup>。

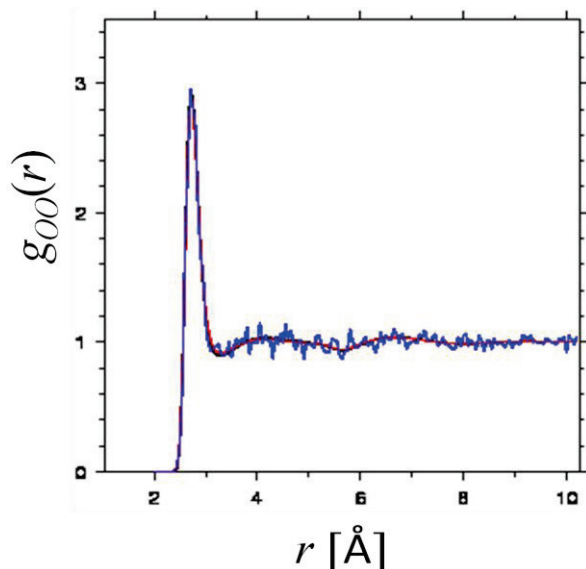


図2 水の酸素原子間動径分布関数

黒実線が  $S_{coarse}$ 、赤実線が  $S$ 、青実線が Reweighting で見積ったもの。

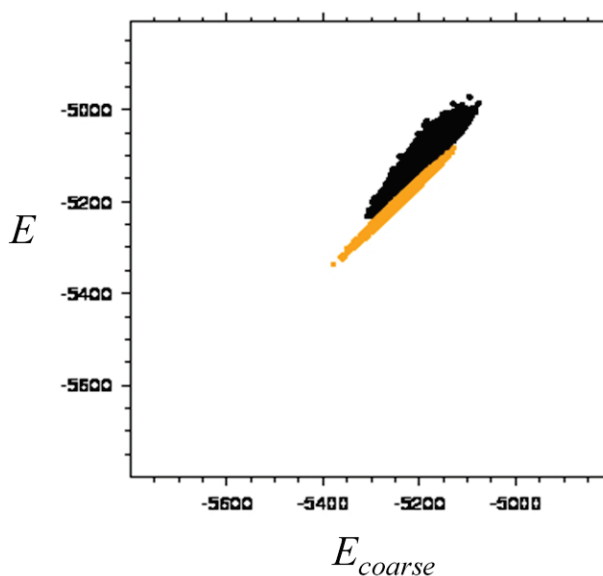


図3 エネルギー $E_{coarse}$ と $E$ の相関

黒点が  $S_{coarse}$  で得られたコンフィグレーション。黄点が  $S$  で得られたコンフィグレーション。

本手法では、分散力と異なり、クーロン力のような長距離相互作用の取り扱いに慎重でなければならないことが示唆された。自由エネルギー解析一般に言えることであるが、膨大な自由度が十分なサンプリングの障壁となる。おそらく、タンパク質系の長距離相互作用への本手法の適用はこの問題を顕著化する。よって、興味ある立体構造に焦点を合わせて自由度を絞り込むことで、本手法の有効な適用が可能と考えられる。このことを踏まえて具体的にタンパク質系での本手法の適用の仕方を模索・検証している。

- [1] T. Inaba, et. al., Chem. Phys. Lett., **434** 331 (2007)
- [2] Y. Andersson, et. al., Phys. Rev. Lett., **76** 102 (1996)
- [3] Y. Mochizuki, et. al., Theor. Chem. Acc., **112** 442 (2004)
- [4] B. A. Berg, et. al., Phys. Rev. Lett., **68** 9 (1992)

- [5] S. Kumar, et. al., J. Comput. Chem., **13** 1011 (1992)
- [6] M. R. Shirts, et. al., J. Chem. Phys. **119**, 5740 (2003).
- [7] 日本物理学会 第64年次大会 28aVC-3