

メタダイナミクスによるマルチカノニカル法の効率化

(近大・先端技研・高圧蛋白研) 米澤 康滋

【序】

蛋白質や核酸などの生体高分子の自由エネルギー地形は大変起伏に富んでおり多くの局所構造が kT 以上の自由エネルギー障壁で隔てられていると考えられている。現在、シミュレーション計算による蛋白質の機能及び構造の研究は生体高分子の原子電子レベルの詳細を解析しうる手法としてその重要性を増してきている。しかし、生体高分子の自由エネルギーが前述のような複雑な地形をしているためにシミュレーション計算による生体高分子の構造サンプリングは本質的な問題を抱えている。すなわち通常の分子動力学シミュレーションで到達可能な時間領域は数十ナノ秒から数マイクロ秒で、数ミリ秒から数秒以上という蛋白質の機能や構造形成時間スケールには遠く及ばないのが現状である。この困難を解決するために多くの努力が今まで成されてきた。レプリカ交換シミュレーションやマルチカノニカルシミュレーション、Wang-Landau 法、メタダイナミクス法等がその代表的な方法である。我々はこれまでマルチカノニカル法を分子動力学法に適用して、フォールディングなどの蛋白質の物性を解析してきた。マルチカノニカル (McMD) 法は温度を反応座標軸として、その軸に対してアンブレラサンプリング法を適用する方法である。得られたマルチカノニカル重み関数は、系のエントロピーに等しい。McMD 分子動力学シミュレーションはその重み関数を使って現実的な計算時間で、蛋白質や核酸の広範な範囲の自由エネルギー地形を詳細に決定できる優れた手法の一つである。McMD 法は広範な範囲の自由エネルギー地形を決定するものの、安定状態から離れた領域ではその精度が低下する特徴を持っている。この特徴は蛋白質の安定状態を効率的にサンプリングするには有利に働くが、安定状態間に存在する遷移状態を調べる際には大きな問題となる。我々はこの問題を克服するために、McMD 法にメタダイナミック (MetaD) 法を組み合わせる手法を開発した。我々はプロリンペプチドをモデル生体高分子に適用してその有用性を検証した。MetaD 法は、タブーサーチと呼ばれる手法の一つであり、反応座標軸に存在確率に比例したポテンシャル (ガウス型) を置くことでひとたび訪れた領域への存在確率を抑制することで反応座標上にフラットな確率分布を実現する手法である。

【方法と結果】

プロリンは蛋白質構造中で異性化状態としてシス状態とトランス状態を取ることが知られている。その 2 状態は 15kcal/mol 以上のエネルギー障壁で隔てられておりその遷移は数秒から数十秒以上に及ぶ大変遅い過程であることが知られている。我々は図 1 に示すようにプロリンペプチド (図 1) に ϕ と ψ の回転自由度を取った。 ψ がシス-トランス異性化の反応座標である。我々はまず式 1 で示すように MetaD 法を水中のプロリンペプチドの系に適用して ψ 空間の存在確率を近似的にフラットにした。 $P(\psi, t_i)$ は時刻 t_i での構造空間存在を示す。すなわちこの MetaD 法で得られた U_{bias} は ψ 空間の近似的な自由エネルギーであることが期待される。

$$U_{bias}(\omega', t) = \sum_{t_i} h \exp\left(-\frac{(\omega' - \omega'(t_i))^2}{2w^2}\right) \quad (1)$$

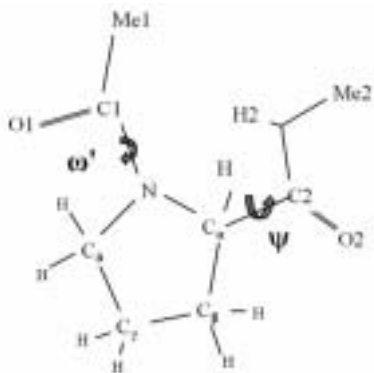


図1 プロリンペプチドと反応座標 MetaD

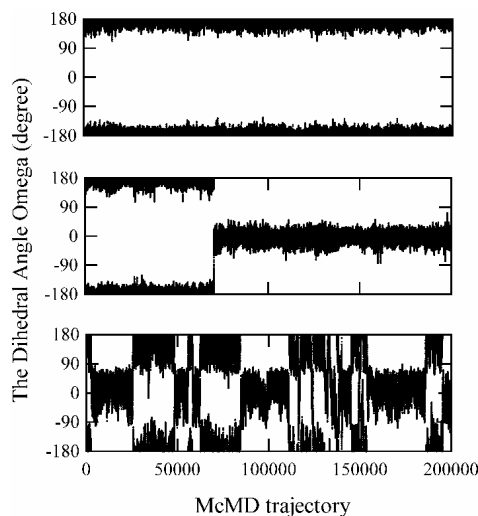


図2 通常の MD (上) と McMD (中) McMD + の '空間の分動力学で得られた軌跡。

次に我々は得られた U_{bias} を '空間のエネルギーに加えてこの修正されたエネルギー面を持つプロリンペプチドを McMD 法でサンプリングした。図2は '空間の時間遷移を、通常の MD と McMD、及び McMD + MetaD で比較したものである。この図から明らかに McMD + MetaD 法のサンプリング能力が格段に優れていることが解る。

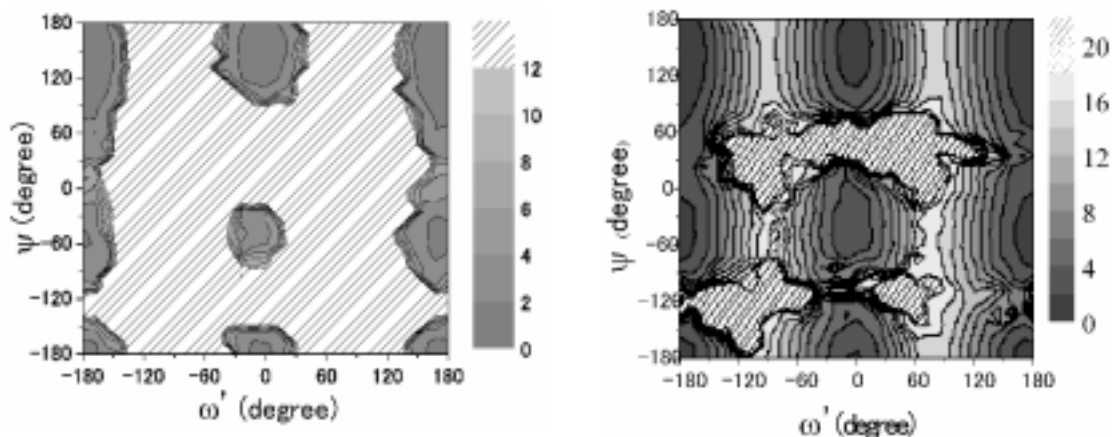


図3 McMD 法で得た - 'の自由エネルギー地形 (左) と、McMD + MetaD 法で得られた自由エネルギー地形 (右)。

図3に McMD 法と McMD+MetaD 法で得られた - '空間の自由エネルギー地形を示す。ここでも明らかに McMD 法が安定状態付近のみでサンプリングしているのと対照的に McMD + MetaD 法では全空間で十分なサンプリングが行われていることが解る。

【参考文献】

Y. Yonezawa, H. Shimoyama, H. Nakamura, Chemical Physics Letters, Volume 501, Issues 4-6, 7 January 2011, Pages 598-602.