

自由エネルギー反応経路探索法を利用した 高次元自由エネルギー地形上の反応経路解析

¹阪大院理

○満田祐樹¹, 山中秀介¹, 川上貴資¹, 奥村光隆¹

Free Energy Reaction Root Mapping Method by Using Umbrella Integration on High-Dimensional Free Energy Landscapes

○Yuki Mitsuta¹, Shusuke Yamanaka¹, Takashi Kawakami¹, Mitsutaka Okumura¹

¹ Graduate School of Science, Department of Chemistry, Osaka University, Japan

【Abstract】 Accurate prediction of free energy differences by using atomistic molecular simulations remains an important challenge to elucidate biological phenomena. Umbrella sampling [1], [2] is one of the standard methods to calculate free energy differences along reaction coordinates, which are called potential of mean forces (PMFs). On the other hand, we need a method to find minimum free energy paths (MFEPs) to explain the most likelihood trajectory of the phenomena. In the previous study, we proposed free energy reaction root mapping (FERRMap) method, which explores MFEPs automatically [7]. In this method, the scaled hypersphere search method [5], [6] is employed to obtain saddle points on PMFs. After we found saddle points, MFEPs and new equilibrium points are calculated by umbrella integration method [4]. In this study, we calculated the eight-dimensional PMF on the Ramachandran map of alanine hexapeptide in water by using FERRMap method to show the applicability of our method to high-dimensional free energy landscapes.

【序】 生体内の様々な現象は、エンタルピーだけでなくエントロピーを含んだ自由エネルギー差に支配されて振る舞う。生体分子の振る舞いは複雑な自由エネルギー地形上で、ある安定構造から鞍点を通り別の安定点へ至る最小自由エネルギー経路 (MFEP) を通る。計算によって MFEP における安定点や鞍点の構造、自由エネルギー差、自由エネルギー障壁といった性質を明らかにすることによって、その生命現象を解き明かすことができる。とくに近年の計算能力向上によって、全原子分子動力学計算による自由エネルギー計算は一般的に行われるようになってきた。

反応座標に沿った自由エネルギー変化である平均力ポテンシャル(PMF)を分子動力学計算によって求める方法は様々あるが、その中でアンブレラサンプリング法[1],[2]は特定の範囲をサンプリングできるため、MFEP を重点的にサンプリングする上で有用である。そこで Bother らによって、アンブレラ積分法[3]を利用することで多次元 PMF 上の安定点および鞍点の、構造最適化および MFEP の計算をするアルゴリズムが開発された[4]。しかし、この手法では鞍点付近の初期構造が必要だった。その一方でポテンシャル面上における反応経路の自動探索は超球面探索法[5],[6]によって実現されている。我々はこれらを組み合わせることによって自由エネルギー地形上で超球面探索をし、MFEP を自動探索する自由エネルギー反応経路探索法 (FERRMap Method) を開発した[7]。本研究では、この FERRMap 法を高次元の自由エネルギー地

形に適用して反応経路ネットワークの計算と解析を行った。

【理論】まずアンブレラサンプリング法によって特定の範囲をサンプリングできるようにするため、自動アンブレラサンプリングアルゴリズムを開発した[8]。これを利用することで、MFEP 周囲をサンプリングするようにウィンドウの自動設定をすることができるようになる。さらに、アンブレラ積分法を利用することで、自由エネルギー地形上の超球面探索を実現し、多次元自由エネルギー空間上で反応経路を全自動探索できるようになった。

我々の手法は、メタダイナミクスやストリング法などに比べて計算コストはかかるが、複雑な反応経路ネットワークを自動探索することで、反応経路を網羅的に調べることができる。また、各安定点や鞍点の構造、反応経路ネットワークが得られることによって、より高度な反応経路解析が可能である。

【結果・考察】我々はより高次元の反応経路探索に適用できるのかを調べるため、水中のアラニンヘキサペプチド (Fig. 1) の 8 次元 PMF について計算し、反応経路ネットワークを得た (Fig. 2)。我々の方法によって、このネットワークの各点における構造、反応経路の自由エネルギー差が解明される。これらを解析することでアラニンヘキサペプチドの結果からアミド鎖の代表的な構造と反応経路を解き明かした。Fig. 3. では、Fig. 1. (a)の β シート構造から Fig. 1. (b)の α ヘリックス構造へ至るまでの、最も活性化障壁の小さい反応経路を示している。さらなる詳細な反応経路解析については、当日発表する。

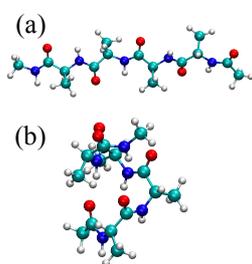


Fig. 1. The structures of alanine hexapeptide. These are (a) beta sheet and (b) alpha helix structures which are found by our calculation.

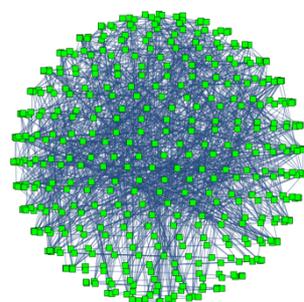


Fig. 2. The graph figure of the network of MFEPs of alanine hexapeptide in water. Green squares are equation points.

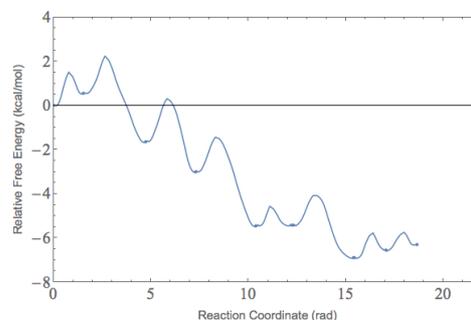


Fig. 3. The relative free energy along the MFEP from the beta sheet equation structure (Fig.1. (a)) to the alpha helix one (Fig.2. (b)).

【参考文献】

- [1] G. M. Torrie *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **28.4**, 578-581 (1974).
- [2] G. M. Torrie *et al.*, *J. Com. Phys.* **23.2**, 187-199 (1977).
- [3] J. Kästner *et al.*, *J. Chem. Phys.* **123.14** 144104 (2005).
- [4] M. U. Bohner *et al.*, *J. Chem. Phys.* **137.3**, 0-6 (2012).
- [5] K. Ohno *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **384.4-6**, 277-282 (2004).
- [6] S. Maeda *et al.*, *J. Phys. Chem. A*, **109.25**, 5742-5753 (2005).
- [7] 仙台, 第11回分子科学討論会, 1F19 (2017).
- [8] Y. Mitsuta *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 937 (2018).