

分子動力学法によるタンパク質の効率的構造探索に関して

Title: On the efficient conformational search of proteins by a sort of accelerated molecular dynamics simulations

重田育照、鷹野優、原田隆平

Y. Shigeta, Y. Takano, and R. Harada

大阪大学大学院基礎工学研究科、大阪大学蛋白質研究所、理研 AICS、CREST JST

Department of Materials Engineering Sciences, Osaka University, Toyonaka, Osaka 560-8531, Japan.

Institute for Protein Research, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

RIKEN Advanced Institute for Computational Science (AICS), Kobe, Hyogo 650-0047, Japan.

CREST JST, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan.

熱力学の第二法則により、系は自発的に自由エネルギーの低い方へと向かい、平衡状態においてはその極小値にあると考えられる。しかし、多数の局所エネルギー状態が低エネルギー障壁で隔てられているようなタンパク質や溶液中の分子の化学反応の場合、系に含まれる粒子数が多いばかりではなく、その配位空間における取り得る配置の数が膨大となるため、広い配位空間内の（準）安定構造の探索、およびその安定構造間をつなぐ自由エネルギー面の計算は容易ではない。通常、短時間の分子動力学（MD）計算や、少数回のモンテカルロ計算では、配位空間のサンプリングが不十分となり、しばしば誤った自由エネルギーを与える。従って、自由エネルギーを正確に求めるためには、十分なサンプリング時間（回数）と効率的なアルゴリズムが求められる。本講演では、領域内共同研究として、原田・北尾らによって開発された **Pallarel Cascade Selection (PaCS) MD**[1]やその派生手法の応用[2, 3, 4]に関する報告を行う。

PaCS MD では、初期構造と終構造が与えられたとき、短時間の MD シミュレーションの軌跡から最も終構造に近い構造を選び出し、異なる初期速度を与えて再計算をかけ構造選択を何度も繰り返すことで、終構造へ至る経路を探索する方法である。一端、経路が確定した後は、反応座標に沿った自由エネルギーを **Weighted Histogram Analysis Method (WHAM)**等でも求めることが可能となる。本研究では、シニョリンの折れ畳みやナイロンオリゴマー分解酵素の基質結合過程に関して **PaCS MD** を適用し、短時間で自由エネルギー面を描くことができた。本発表ではさらに最新の発展として、集団座標軸方向の端点を選択することで終構造が必要無い手法[3]やクラスタリング手法を用いて構造選択を行う手法[4]についても詳解する。

[1] R. Harada, A. Kitao, *J. Chem. Phys.* (2013).

[2] T. Baba, R. Harada, M. Nakano, Y. Shigeta, *J. Comp. Chem.* submitted.

[3] R. Harada, Y. Takano, YS, *J. Chem. Phys.* submitted.

[4] R. Harada, Nakamura, Y. Takano, YS, in preparation.