

TSUBAME 共同利用 平成 29 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 蛋白質-リガンド複合体の会合・解離の速度定数を平衡論から導く  
英文: estimation of protein-ligand association/dissociation rate constant from equilibrium

利用課題責任者: 肥後順一  
First name Surname: Junichi Higo

所属: 大阪大学蛋白質研究所  
Affiliation: Institute for Protein Research, Osaka University

## URL

一般に効率的構造探索法からは、速度定数を見積もることはできない。構造探索効率をあげることを優先することで、実時間で規定される物理量の計算を犠牲にしている。我々は、効率的構造探索法から速度定数を算出することを提案している。具体的には、二つの生体高分子の会合と解離の速度定数を算出するために、アラニン2分子を溶液中に配置し、効率的構造探索法である「アダプティブアンブレラサンプリング法」と「仮想系とカップルしたカノニカル分子動力学法」を、TSUBAME 3.0 上で行った。その結果、多数回の会合と解離を観測し、多数のスナップショットを得た。以上で本プロジェクトの目標を達成した。これにより速度定数を導き出す準備を整えた。

To calculate rate constants for association and dissociation of biomolecules in an explicit solvent, we performed two types of effective conformational sampling methods: *Adaptive umbrella sampling* and *virtual-system coupled molecular dynamics*. The system consisted of two alanine molecules embedded in an explicit solvent. We obtained the association and dissociation events many times for the system during the simulations with using the TSUBAME 3.0 system, and stored a large number of snapshots from the simulation trajectories. These snapshots are used for calculating the rate constants.

*Keywords:* reaction coordinate, enhanced conformational sampling, rate constant, free-energy landscape, molecular dynamics

## 背景と目的

最近、蛋白質をはじめとする生体高分子の立体構造探索が計算シミュレーションによって盛んに行われている。ここ10年、様々な効率的構造探索法が開発されたおかげで、生体高分子の大規模な立体構造変化や生体高分子複合体の会合・解離の自由エネルギー地形の計算が、徐々に可能になってきた。これらの手法では、平衡論としての自由エネルギー地形が得られる。しかし、その方法では速度論としての速度定数は得られない。一方、実験的な研究では、平衡論的な量だけでなく速度定数も得られることがある。一般に速度定数の算出には効率的構造探索法は使えず、従来のカノニカル MD 法で行うしかない。したがって膨大な計算時間がかかる。速度定数を簡単に得られる計算手法が望まれる。

本プロジェクトでは、効率的構造探索法である「アダ

プティブアンブレラサンプリング(AUS)法」や「仮想系とカップルしたカノニカル分子動力学(VcMD)法」を行い、系の自由エネルギー地形を効率的に求めると同時に、それ以上余分な計算をせずに速度定数を求めることを目的とする。我々は、VAUS 法や VcMD 法を TSUBAME3.0 上で実行することで、溶液中でのアラニン2分子の会合・解離の過程を多数回実現することを目指した。

## 概要

アミノ酸の一種であるアラニン2分子を水中に配置し(図1)、AUS 法および VcMD 法を行った。その結果、アラニン2分子が水中で何度も会合と解離を繰り返した。このデータを使い、会合と解離をつかさどる自由エネルギー地形を算出した(図2A)。

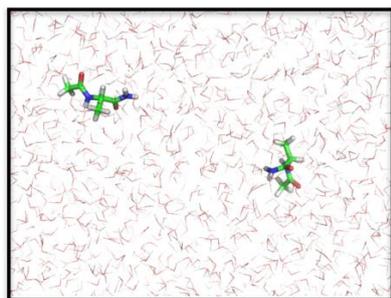


図1: 溶液中のアラニンの二分子

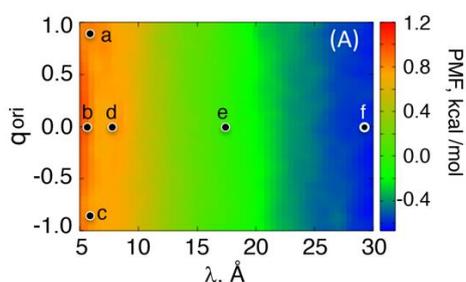


図2A: 300K での自由エネルギー地形。横軸が2分子の重心間距離、縦軸が2分子の相互配向(分子の向きを表す単位ベクトルの内積)。

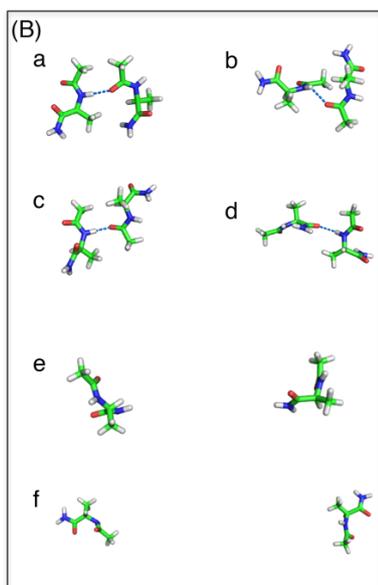


図3B: 図3A で示された地点 (a,...,f) での2分子相互配置。

図2B は、自由エネルギー地形の数力所から抜き出した、二分子の相対配置である。会合・解離の様々な状態が得られたことがわかる。

さて、シミュレーションからは多数のスナップショットが得られるが、スナップショットの時系列は実時間上で構造変化を表していない。一般に効率的構造探索法ではバイアスポテンシャルが導入されており、そのお

げで構造探索が効率的になる。一方、そのバイアスのおかげで、スナップショットの時系列からは実時間上の構造変化の概念が失われる。

しかし、隣り合うスナップショットの間の構造変化からは、理論上バイアスポテンシャルの影響を消し去ることができる。我々は、シミュレーションから得られた多数のスナップショットを保存した。ここまでの本プロジェクトの目標である。これらのスナップショットから、バイアスポテンシャルの効果を消し去り、速度定数の計算の準備が整った。

### 結果および考察

これらのシミュレーションから、アラニン2分子の会合と解離の様子を図3に示す。これは全計算の一部であり、シミュレーションの全長では多数回の会合・解離が得られた。したがって、このデータから速度定数を導き出すための統計性は充分であると考えられる。ここまでの結果は、J. Comput. Chem. (T. Hayami, K. Kasahara, H. Nakamura, J. Higo. 2018. doi: 10.1002/jcc.25196)に発表した。本プロジェクトの目的は、TSUBAME3.0 を使い、多数のスナップショットを作成することであったので、目的は達成された。このデータをもとに、今後、会合・解離の速度定数を算出する。

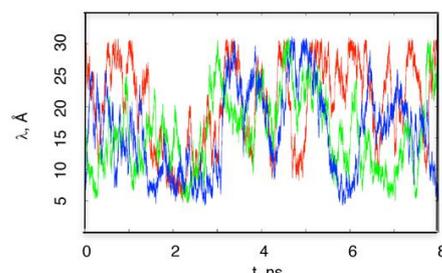


図3: アラニン分子の重心間距離の時間変化。ある時間間隔での3本の trajectories を示した。

### まとめ、今後の課題

前節で記述したように、TSUBAME3.0 を使い、会合・解離という大きな構造変化を表すスナップショットを作成できた。さらに複雑な系の大規模構造変化の速度定数を計算するためには、計算が大規模になる。今後、TSUBAME を使ったシミュレーションに関する経験を蓄積する必要があると考えられる。