

○山守 優、山村剛士 (東京理科大理)

分子動力学を用いてタンパク質フォールディングのシミュレーションを行う場合、探索すべき位相空間が膨大なため振動のタイムスケールまで含めると通常の計算機条件ではナノ秒までの追跡が限界となっている。また水の影響をフォールディング駆動力として正確に記述することが困難である。一方、タンパク質がフォールディングする時間はミリ秒～数秒に及ぶ。本研究ではマイクロ秒での追跡に近づくため、Langevin 方程式に基づいた新規粗視化アルゴリズムを構築した。また、これに基づくプログラムの開発を企図した。

粗視化の第一として、結合長と結合角を一定値に固定する二面角動力学を採用することにした。そのために Jain,¹⁾ Schwiters²⁾ らにならない、Featherstone の多関節ロボットの制御アルゴリズム Articulated Body Algorithm (ABA)³⁾ を用いた。ABA を構成する運動方程式は 6 次元の行列及びベクトルで書かれた (spatial notation) 漸化式であり、クラスターの

並進運動と回転運動を同時に扱う。このアルゴリズムでは、ある時点でのタンパク質の構造、および、各原子に働く力をインプットとして、その時点でタンパク質を構成するクラスター (残基とは限らない) の 2 面角加速度をアウトプットする。その結果、N 体からなる多関節体の運動を、注目する k 番目のクラスターと隣接する k+1 番目のクラスターから末端までを一まとめにした剛体との 2 体問題に還元することが出来る (Fig.1)。この方法によって残基数の増大による計算量の増大を $O(N^1)$ に抑制できる。粗視化手段の第二は、Langevin 方程式をたてることにより溶媒の影響を流体力学的相互作用 (HDI) として取り込むことである (Fig. 2)。Langevin 方程式はコロイドのマイクロ秒の拡散運動を追跡するシミュレーションに応用されてきたが、高分子の運動の記述 (ビーズモデル)⁴⁾ にも用いられている

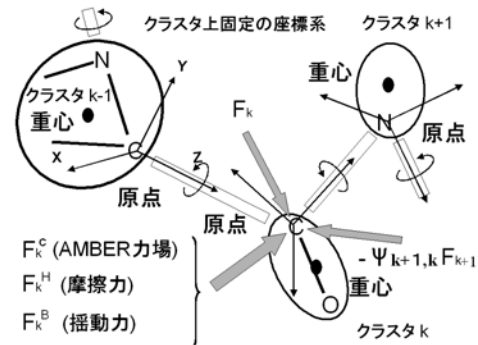


Fig1.多関節体タンパク質の運動モデル



Fig2.ドメイン運動に及ぼす HDI の効果

ABA に基づく Langevin 方程式は (1)、(2) のようになる。この内、式 (2) が

$$\alpha_k = \Psi_{k,k-1}^T \alpha_{k-1} + \mathbf{H}_k \dot{\theta}_k + \mathbf{a}_k \quad (1)$$

$$\mathbf{F}_k - \Psi_{k+1,k} \mathbf{F}_{k+1} + \mathbf{F}_k^H + \mathbf{F}_k^B + \mathbf{F}_k^C = \mathbf{M}_k \alpha_k + \mathbf{b}_k \quad (2)$$

Langevin 方程式 (underdamped) である。ここで、 α_k は k 番目のクラスターの加速度、 $\Psi_{k,k-1}^T$ は、 $k-1$ 番目のクラスターの回転を k のクラスターに伝える行列、 \mathbf{a}_k はコリオリ加速度、 \mathbf{H}_k は関節 k の自由度を表す行列で、 $\dot{\theta}_k$ は、関節 k の回転の角加速度である。 \mathbf{F}_k 及び $-\Psi_{k+1,k} \mathbf{F}_{k+1}$ は、 k 番目のクラスターに関節 k 、関節 $k+1$ を通じて働く力で、共に関節を回転させる力と拘束する力からなる。 \mathbf{F}_k^H と \mathbf{F}_k^B は溶媒による摩擦力項と揺動力項である。 \mathbf{F}_k^C は、 k 番目のクラスターに働く内力、 \mathbf{M}_k は質量と慣性モーメントを要素に含む慣性行列で、 \mathbf{b}_k はコリオリ力である。

ABA では、 $k+1$ から先の運動中の多関節剛体をまとめた Articulated-Body-Inertia \mathbf{P}_k と仮想の力 Bias-force \mathbf{z}_k を導入して、 \mathbf{F}_k を $\mathbf{F}_k = \mathbf{P}_k \alpha_k + \mathbf{z}_k$ で表す。 \mathbf{P}_k 、 \mathbf{z}_k 、及び角加速度 $\dot{\theta}_k$ は

$$\mathbf{P}_k = \mathbf{M}_k + \Psi_{k+1,k} \{ \mathbf{P}_{k+1} \mathbf{H}_{k+1}^T (\mathbf{H}_{k+1} \mathbf{P}_{k+1} \mathbf{H}_{k+1}^T)^{-1} \mathbf{H}_{k+1} \mathbf{P}_{k+1} \} \Psi_{k+1,k} \quad (3)$$

$$\mathbf{z}_k = \Psi_{k+1,k} \{ \mathbf{z}_{k+1} - \mathbf{T}_{k+1} (\mathbf{H}_{k+1} \mathbf{P}_{k+1} \mathbf{H}_{k+1}^T)^{-1} - \mathbf{H}_{k+1} \mathbf{z}_{k+1} (\mathbf{H}_{k+1} \mathbf{P}_{k+1} \mathbf{H}_{k+1}^T)^{-1} \} + \mathbf{P}_k \mathbf{a}_k + \mathbf{b}_k - \mathbf{F}_k^H - \mathbf{F}_k^C \quad (4)$$

$$\dot{\theta}_k = \mathbf{T}_{k+1} (\mathbf{H}_{k+1} \mathbf{P}_{k+1} \mathbf{H}_{k+1}^T)^{-1} - \mathbf{H}_{k+1} \mathbf{P}_{k+1} \Psi_{k+1,k}^T \alpha_{k-1} \quad (5)$$

で与えられ、上記の Langevin 方程式は (3)、(4)、(5) に還元される。計算では、(3)、(4) を用いて末端から始点に向けて \mathbf{P}_k 、 \mathbf{z}_k を求め、(5) を用いて始点から末端に向けて $\dot{\theta}_k$ を求める (Fig 3)。

現在、上記のアルゴリズムに基づいた MD プログラムを作成している。本プログラムは AMBER 力場を利用するが、これによって、通常の微視的 MD 計算との相互乗り入れが可能になると考えている。

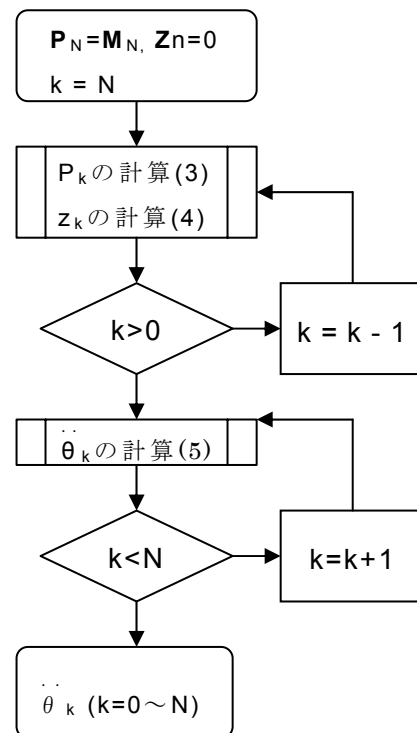


Fig3. ABA のフローチャート

- 1) Schwieters, C et al *J. Magn. Reson.*, **2001**, 152, 288-302
- 2) Jain, A et al *J. Comp. Phys.*, **1993**, 106, 258-268
- 3) Featherstone, R, *I.J. Robo. Research.*, **1983**, 2, 13-30
- 4) Bosis, J et al *J. Chem. Phys.*, **1984**, 10, 5141-5154