

古典ポテンシャル系のメタダイナミクスによる準安定構造探索

○谷田 義明、松浦 東

富士通研究所(〒243-0197 厚木市森の里若宮 10-1)

【緒言】

計算機資源の大規模高速化、各種計算手法の進展によって分子シミュレーションを基盤にした IT 創薬が現実になろうとしている。IT 創薬は、分子の設計（医薬候補化合物構造設計）とその評価（結合自由エネルギー計算）から構成され、設計段階でその結合構造を仮定しなければならない。結合構造が複数存在する場合も多く、その構造を予測することは非常に難しい。一方、メタダイナミクスは第一原理計算による圧力誘起構造相転移、化学反応シミュレーションなどから生体系の自由エネルギー面探索まで広く応用されてきた。今回、結合構造の探索にメタダイナミクスを用いて、そのパフォーマンスを調べた。ここで、対象系としてテオフィリン分子/RNA アプタマー複合体を用いた。結果、実験で得られた安定構造の他に複数の準安定構造が発見され、メタダイナミクスによる結合構造探索の有効性を示すことができた。

【方法】

メタダイナミクスは、ローカルミニマムに捕らえられた系に、“history-dependent”なバイアスポテンシャルを加えて脱出させることで、集団変数で張られた空間を効率的にサンプリングする方法である [1]。バイアスポテンシャルには、一般的に、集団変数 s に対して、次のような高さ w 、幅 σ のガウスポテンシャルが用いられる。

$$V(s(t)) = \sum_{t' \leq t} w \cdot \exp \left[-\frac{\sum |s_i(t) - s_i(t')|^2}{2\sigma^2} \right]$$

本研究では、新しく付加するポテンシャルの高さをリスケールで堆積していく well-tempered メタダイナミクスを用いた。また、リガンド分子が平面的であることから、表面と裏面に対応させて人為的にエルゴード性を破るように位相空間を 2 分割し、それぞれに対して標的分子とリガンド分子の距離、リガンド分子の主軸との角度、二面角を集団変数に選んだ（図 1-3）。

RNA のポテンシャルは amber14sb、テオフィリン分子は gaff を用いた。また、 Mg^{2+} イオンを 3 個、系を中性にするために Na^+ イオンを 26 個導入した。堆積するポテンシャルは、高さ 0.5 kBT、 $\sigma = 0.02 \text{ \AA}$ 、0.35 rad にとって 1 ps ごと堆積し、NVT 条件下で計 800 ns のシミュレーションを行った。

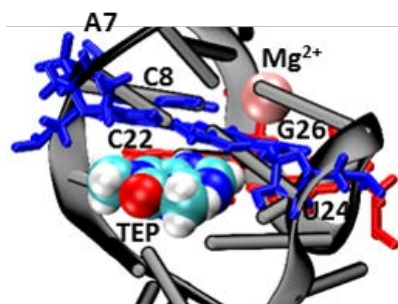


図 2 結合領域におけるテオフィリン分子 (TEP と表記) の周辺。

【結果】

探索の結果、複数の準安定構造が見出された。そして、最も安定な構造として得られたものは、NMR 測定で決定されたものと一致した。また、

異なる初期構造を用いた場合においても同様な結果が得られた。このことは、(実験をしないで) リガンド分子の最安定結合構造を予測可能であることを示唆している。図 4 に $d = 8 \text{ \AA}$ でスライスした場合の自由エネルギー面を示す。最安定構造は P_1 で、相対自由エネルギー差で 5 kcal/mol 以下の構造を P_2 、 P_3 で表した。この座標系では、構造 P_1 から構造

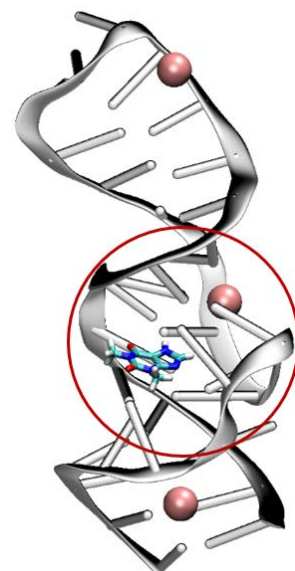
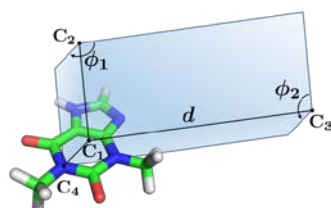


図 1 テオフィリン分子-RNA アプタマー複合体の結合構造。赤丸は結合領域。

P_2 への変化は、同じ面で回転する場合 (ϕ_2 を固定して ϕ_1 を変化させる) が最もエネルギー障壁が低いことが分かる。

準安定構造 P_2 、 P_3 も図5のように得られ、リガンド分子が複数の結合構造をもつ場合に対しても、メタダイナミクスによる結合構造探索が有効であることを示している。



- C₁: COM of TEP
- C₂: COM of [A7, C8, G26]
- C₃: COM of [C22, U24]
- C₄: TEP(N)

図3 集団変数 $\{d, \phi_1, \phi_2\}$

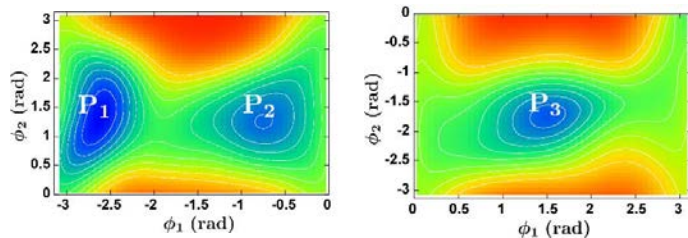


図4 $d=8 \text{ \AA}$ における (結合) 自由エネルギー面.等高線の間隔は 2 kcal/mol .

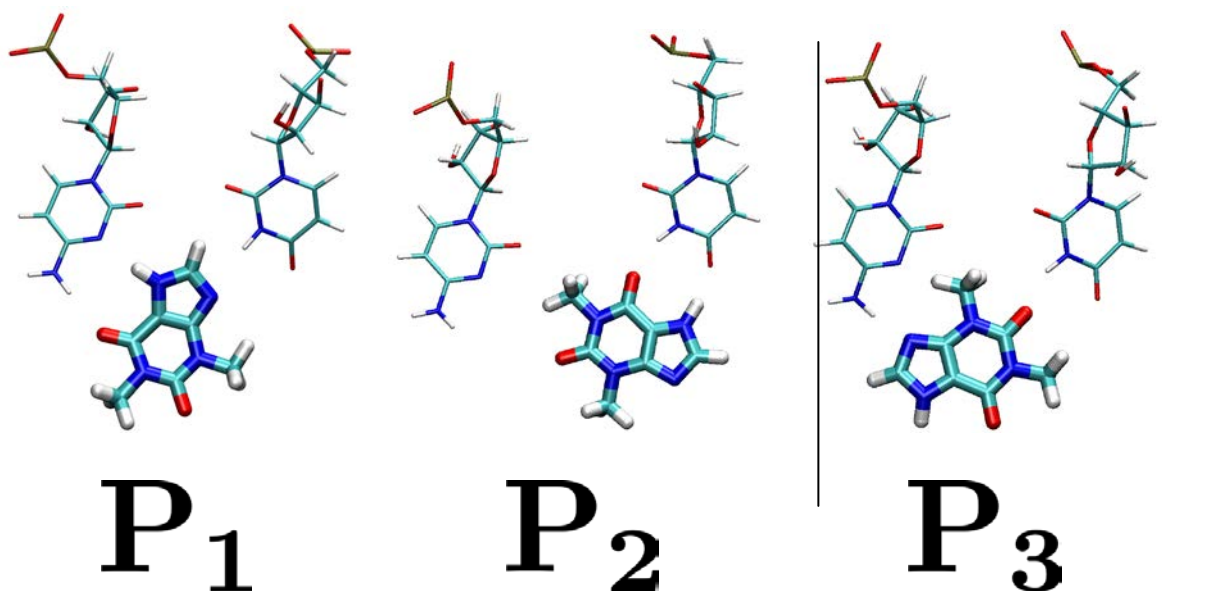


図5 メタダイナミクスで得られた $d=8 \text{ \AA}$ 近傍での最安定結合構造 P_1 と準安定構造 P_2 、 P_3 .

参考文献

- [1] A. Barducci, G. Bussi, and M. Parrinello, Phys. Rev. Lett., 100, 020603 (2008).