トピックス

粗視化モデルを用いたマルチスケールシミュレーションシステムの構築

森次 圭 理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム

1. 研究の背景

生体内では分子・細胞・臓器といったさまざまな時間空間スケールでの静的・動的構造が階層的に存在しており、システムとして互いに協調することにより生命現象が成り立っている。そのような複雑な生命体システムを計算機手法で理解する試みとして、各スケールでの粒子系・流体シミュレーションや数値モデルによる解析が行われてきた。最近では、多階層系を連成した「マルチスケール」なシミュレーション法が提案され、たとえば、細胞環境の寄与を取り入れた生体分子の振る舞いが研究対象となっている。本稿では、われわれが研究対象としている生体高分子の全原子 (MM) レベル、および複数の原子を 1 自由度でまとめた粗視化 (CG) レベルでの粒子系シミュレーションの連成手法について紹介する。

全原子モデルでの分子動力学シミュレーション (MD) は高精度の構造アンサンブルを得られる利点があるが、タンパク質の機能発現にかかわるような時間スケールで巨大な系をシミュレートすることは困難である。一方で、粗視化 MD では広範囲な時間・空間スケールでシミュレートすることが可能になるが、CG 力場には MM 力場ほどの精度は期待できない。両者の利点を生かすため、以下の 2 つのマルチスケールシミュレーションが提案された。1 つは、全原子 MD から CG 力場を計算する Bottom-Up 的な手法であり、長時間の安定な粗視化 MD をする上で必要な力場の精密化が目的である。もう 1 つは、両方のモデルを同時に扱う、いわゆる連成シミュレーションであり、粗視化モデルの導入により高精度な全原子モデルの運動を効率的に得ることができる。

2. 粗視化モデル力場計算法 (REACH)

粗視化モデルの構築とは、詳細モデルから粗視化する自由度を選びその自由度で定義されたポテンシャルエネルギー (力場) を決めることである。自由度として立体構造に即したモデル (たとえばタンパク質構造の C_α 原子位置を用いた C_α モデル) を用い、全原子モデルでの力場関数を反映し細分化された力場へと発展する

ことで、粗視化モデルは生体高分子のダイナミクス研究に適用可能となった。第一原理計算から得られた全原子力場が正しいと仮定すると、それを粗視化自由度上に投影することで理論的には粗視化力場が決まるが、計算上困難である。そのため、やや間接的ではあるが、全原子 MD から計算された何らかの物理量を射影することにより粗視化力場を計算するマルチスケール手法が提唱された。McCammon らは、全原子 MD から得られた動径分布関数による平均場ポテンシャルからリボソームの粗視化力場のパラメータを計算した¹⁾。Voth らの force-matching 法では、CG サイトでの力が全原子モデルと一致するように粗視化力場パラメータを調整する²⁾。

われわれは、分散共分散行列を射影することで粗視化力場を計算する手法 (Realistic Extension Algorithm via Covariance Hessian: REACH) を新たに開発した³⁾。粗視化力場モデルを弾性ネットワークモデルとすると、残基間のばね定数 k_{ij} は全原子 MD で計算された分散共分散行列 C により、 $k_{ij} = -k_B \text{Tr}(C^{-1}_{ij})$ と計算できる。球状タンパク質であるミオグロビン (図 1a) への適用例では、153 残基すべての残基間ペアに対して k_{ij} が一度に求まる (図 1b)。得られた k_{ij} の分布を相互作用 (近接する・しない) ごとに分類、力場モデル関数を仮定することにより力場パラメータが計算される (図 1c)。得られた粗視化力場パラメータを用いた粗視化 MD は、全原子 MD のゆらぎを再現していることがわかる (図 1d)。

すべての力場パラメータを consistent に決定するために繰り返し計算を必要とする従来の手法に対し、REACH では分散共分散行列から直接計算できる点が利点である。2 次構造の異なるいくつかのタンパク質から同じ粗視化モデルポテンシャル力場が得られることから、全原子力場を正確に射影した、汎用的な粗視化力場であることを示した⁴⁾。また、2 量体タンパク質の網羅的解析に適用し、境界面が形成されるにつれ分子間の並進・回転運動が小さくなることを明らかにした⁵⁾。

3. マルチスケールシミュレーション (MSES) 法

連成シミュレーションとしては QM/MM 法のように系の一部分の解像度を変える手法が一般的である

Multiscale Simulation Methods Using Coarse-grained Model

Kei MORITSUGU

Research Program for Computational Science, RIKEN

※図 2 は、電子ジャーナル (<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys-char/ja/>) ではカラー版を掲載しています。

図 1 REACH による粗視化力場計算の概略。

図 2 陰的溶媒モデルでの全原子モデルシニョリンフォールディング過程の自由エネルギー面。

が、われわれは Vanden-Eijnden らが提唱した、MM と CG が独立に存在し相互作用する MM/CG 連成系を考える (図 2 参照)⁶⁾。MM のサイズが不変のため計算量の減少が見込めない欠点がある反面、MM と CG 系の幾何学的な境界問題を考える必要はない。われわれが新たに開発した MultiScale Enhanced Sampling (MSES) 法⁷⁾ のハミルトニアンは次式で与えられる。

$$H = K_{MM}(p_{MM}) + K_{CG}(p_{CG}) + V_{MM}(r_{MM}) + V_{CG}(r_{CG}) + k_{MMCG} \sum_{i=1}^L [f_i(\theta(r_{MM})) - f_i(r_{CG})]^2 / 2 (\equiv V_{MMCG})$$

θ は MM から CG への射影関数であり、カップリング項 (V_{MMCG}) により CG 自由度の任意の関数 f_i で MM と CG を拘束する。 k_{MMCG} が異なる複数の連成系 (マルチコピー) を導入してハミルトニアンレプリカ交換法を適用することにより、バイアスのない ($k_{MMCG} = 0$) MM の構造アンサンブルが得られる。

従来の温度レプリカ交換法では系のサイズに伴い必要なレプリカ数が増大し、収束に必要なシミュレ-

ーション時間が指数関数的に増える問題があった。MSES 法は、レプリカ交換が V_{MMCG} の分布の重なりにより決まるためレプリカ数が MM のサイズに依存しない。よって、溶媒を陽に含んだ巨大タンパク質系に適用可能できる利点をもつ。

10 残基の人工タンパク質であるシニョリンの陰的溶媒モデルでのフォールディング過程に MSES 法を適用した。全原子 MD では始状態にトラップされる (図 2a) が、高速で巻き戻りを繰り返す CG モデルとカップルさせることにより MM の構造空間が広がった (図 2b)。ハミルトニアンレプリカ法により得られた構造アンサンブル (図 2c) は、他の構造空間を広くサンプルする手法の結果 (図 2d)⁸⁾ と一致した。さらに、溶媒を陽に含んだ溶液中 (原子数約 6000) でも同じレプリカ数で全原子構造サンプリングが実現できることを示した⁷⁾。

4. まとめと今後の展望

本稿では、全原子 MD から CG 力場を直接計算する REACH 法と MM と CG 自由度を連成させることにより高速かつ高精度な構造アンサンブルを得る MSES 法という 2 つの異なるマルチスケール手法を紹介した。これらはスケールによらない汎用的な手法であり、モデルの粗視化をさらに進めることで膜間輸送にかかわる複合体分子といった巨大系にまで適用可能である。分子と細胞のスケール間接続をめざし、粒子系と流体系シミュレーションのヘテロな連成法を開発することが今後の課題である。

謝 辞

本稿で紹介した内容は木寺詔紀教授、寺田透博士、Jeremy C. Smith 教授との共同研究の成果である。謹んで感謝いたします。

文 献

- 1) Trylska, J. *et al.* (2005) Chem. Phys. Lett. **89**, 1455-1463.
- 2) Izvekov, S., Voth, G. A. (2005) J. Phys. Chem. B **109**, 2469-2473.
- 3) Moritsugu, K., Smith, J. C. (2007) Biophys. J. **93**, 3460-3469.
- 4) Moritsugu, K., Smith, J. C. (2008) Biophys. J. **95**, 1639-1648.
- 5) Moritsugu, K., Smith, J. C. (2009) Biophys. J. **97**, 1158-1167.
- 6) Maragliano, L., Vanden-Eijnden E. (2007) Chem. Phys. Lett. **446**, 182-190.
- 7) Moritsugu, K. *et al.* (2010) J. Chem. Phys. **133**, 224105.
- 8) Satoh, D. *et al.* (2006) FEBS Lett. **580**, 3422-3426.

森次 圭 (もりつぐ けい)

理化学研究所研究員

2003年京都大学大学院理学研究科修了、横浜市立大学・ドイツ Heidelberg 大学・アメリカ Oak Ridge 国立研究所の博士研究員を経て 07 年より現職。

研究内容: 生体高分子の計算機シミュレーション

連絡先: 〒 351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1

森次 圭

E-mail: moritsuguk@riken.jp