

PaCS-MD によるタンパク質複合体解離メカニズムの解明

Dissociation Mechanisms of Protein Complexes Studied by PaCS-MD

原田 隆平

筑波大学 計算科学研究センター

1. 研究目的

本研究では、タンパク質の構造遷移を効率的に抽出する計算手法（カスケード選択型分子動力学計算（PaCS-MD, J. Chem. Phys. 2013）と機械学習（異常検知）を援用することで生体機能に重要なタンパク質の長時間ダイナミクス（レアイベント）を効率的に抽出する「異常検知型 PaCS-MD (ad-PaCS-MD)」を開発した（図 1）。PaCS-MD は、構造遷移を誘起する確率が高い初期構造を特定し、短時間の分子動力学計算（MD）を繰り返すことで効率的にレアイベントを抽出する。本研究では PaCS-MD を拡張し、より効率的にレアイベントを抽出可能な方法へ発展させた。具体的には、「構造変化のしやすさ」と「構造の異常さ」を異常検知により対応付け、異常度が高い構造を特定し、PaCS-MD の初期構造に採用する。対応付けは、タンパク質の残基間距離を要素とする距離行列を機械学習し、画像として認識後、異常度が高い距離行列を他の準安定状態に構造遷移しやすいタンパク質構造とみなした。ad-PaCS-MD の各サイクルにおいて「異常度が高い構造 = 遷移確率が高い構造」から短時間 MD を繰り返すことで構造遷移を誘起し、構造変化（遷移経路）を自動的に予測可能な ad-PaCS-MD を開発した。以上の開発思想に基づき、Cygnus 上で ad-PaCS-MD を実装した。

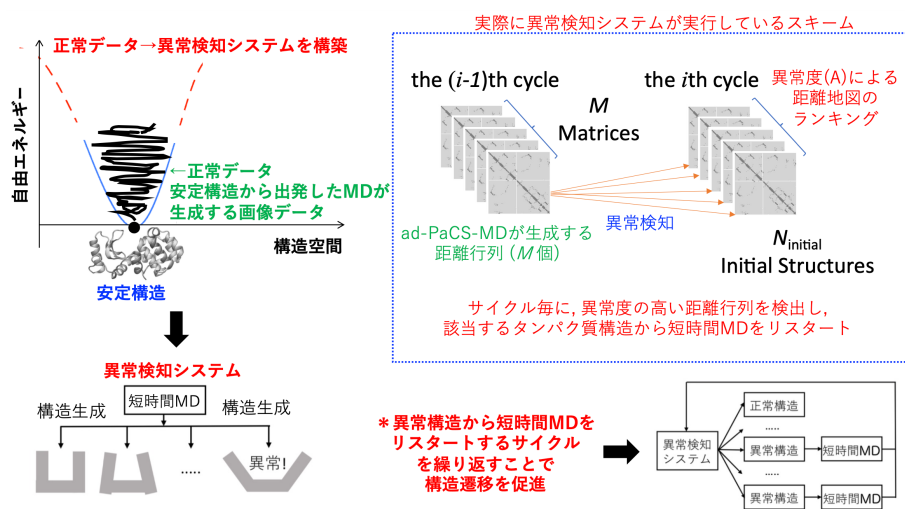


図 1: ad-PaCS-MD の設計思想

2. 研究成果の内容

ad-PaCS-MD のサンプリング効率を調べるため、加水分解酵素である T4 リゾチーム (T4L) に適用して Open-Closed 構造遷移をレアイベントとして抽出できるか検証した。具体的

には T4L の Open 構造から MD を実行し、得られたトラジェクトリを機械学習したのち、異常検知システムを構築した。この異常検知システムを用いてトラジェクトリに含まれ

T4L (164残基)の自由エネルギー地形

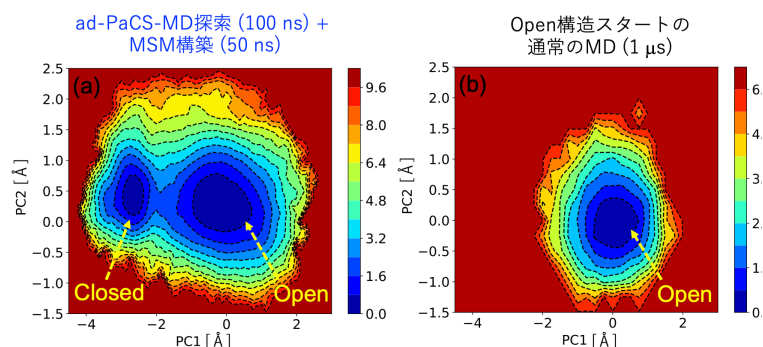


図 2: ad-PaCS-MD (左) と 通常の MD (右) の探索効率の比較

る異常度の高い (出現確率の低い) タンパク質構造を抽出し、短時間 MD を繰り返した。結果として、T4L の Open 構造からスタートして Closed 構造へ至る遷移経路を抽出することに成功した。ad-PaCS-MD から得られたトラジェクトリをもとにマルコフ状態モデルを構築し、自由エネルギーを計算した (図 2 左)。自由エネルギー地形が示すように、Open 構造からスタートして Closed に至る 2 構造間の遷移経路を抽出することができている。通常の MD ではこのようなレアイベントを抽出することが難しいため、Open 構造からスタートしても Closed 構造に至る遷移経路を抽出することはできない (図 2 右)。以上より、生体分子に ad-PaCS-MD を適用することで、現実的な計算コストで効率的にレアイベントを抽出でき、生体機能の解析に貢献することが期待される。現在、ad-PaCS-MD を複合体の解離プロセス抽出に適用した応用研究を実施している。複合体の場合は、タンパク質間相互作用を距離行列で的確に記述できるため、詳細な解離課程を抽出できる。

3. 学際共同利用が果たした役割と意義

ad-PaCS-MD は初期条件の異なる MD を独立・複数同時に実行することが効率アップの鍵となる。このため、Cygnus の計算ノードを同時に複数利用できる環境は本手法に極めて良くマッチし、研究推進に大きな役割を果たした。また、MD は GPU で加速できるため、Cygnus に搭載された GPU を有効に利用することができ、極めて効率的に MD を実行することができた。以上より、手法開発とアプリケーションに学際共同利用が果たした役割は大きく、今後 ad-PaCS-MD を用いた更なるアプリケーションにも大きな意義をもつ。

4. 今後の展望

今後は ad-PaCS-MD を様々な複合体に適用し、その解離過程を探索していく。また、ad-PaCS-MD から得られる原子座標の時系列データ (トラジェクトリ) を用いてマルコフ状態モデルを構築して自由エネルギー地形を計算すると共に、解離定数をより定量的に算出可能な方法論へ発展させる。

5. 成果発表

(1) 学術論文

Rikuri Morita, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “Comprehensive Predictions of Secondary Structures for Comparative Analysis in Different Species”, *Journal of Structural Biology*, **213**,107735 (2021).

(2) Hayato Aida, Rikuri Morita, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “In Silico Mutational Analyses Reveal Different Ligand-Binding Abilities of Double Pockets of Medaka Fish Taste Receptor Type 1 Essential for Efficient Taste Recognitions”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **23**, 20398-20405 (2021)

(3) Takunori Yasuda, Rikuri Morita, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “Independent Non-targeted Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (Ino-PaCS-MD) to Enhance the Conformational Sampling of Proteins”, *Journal of Chemical Theory and Computation*, **17**, 5933-5943 (2021)

(4) Rikuri Morita, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “A Post-Process to Estimate an Approximated Minimal Free Energy Path Based on Local Centroids”, *Chemical Physics Letters*, **782**, 139003 (2021)

(5) Rikuri Morita, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “Structural Variations of Metallothionein with or without Zinc Ions Elucidated Using Molecular Dynamics Simulations”, *The Journal of Physical Chemistry B*, **125**,12712-12717 (2021)

(6) 学会発表

なし

(7) その他

なし

使用計算機	使用計算機 に○	配分リソース*	
		当初配分	追加配分
Cygnus	○	17,778	23,111
Oakforest-PACS			
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。			