

人工知能で予測された多状態の強化サンプリングに基づくタンパク質の自由エネルギー計算手法の開発

Development of Free Energy Calculation Method on Protein with Enhanced Sampling of Various Conformations Predicted by Artificial Intelligence

青木 斗真

筑波大学 生命環境学群

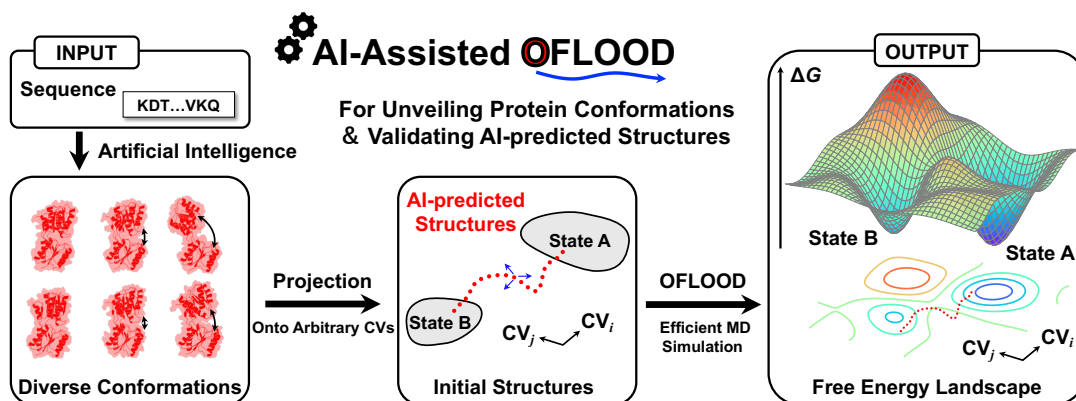
1. 研究目的

アミノ酸配列からタンパク質の立体構造を高速かつ高精度に予測する人工知能 (AI) モデルが飛躍的な発展を遂げている。これらの AI モデルは実験構造を再現するだけでなく、入力条件やアルゴリズムの違いによって状態の異なるタンパク質構造を生成可能になりつつある。例えば、AlphaFold2 (AF2) [J. Jumper et al. *Nature*. (2021)]は「多重配列アラインメント」(MSA) に含まれる共進化情報を用いてタンパク質構造を予測するが、MSA を調整することで共進化情報に不確定性を生じさせると、多状態の構造を生成する。さらに、近年は実験構造に加え、分子動力学計算 (MD 計算) や実験のデータを反映した AI モデルも複数提案されており、今後の発展とその応用が期待される。本研究では、以上の背景をもつ任意の AI モデルと MD 計算の双方の強みを活かした効率的な新規自由エネルギー計算手法を開発した。

2. 研究成果の内容

我々は AI 予測構造が適当な反応座標空間 (RCs) 上で準安定状態間をつなぐ「遷移パス」近傍に存在する可能性が高いことに着目した。そして、これらを初期シードとする MD 計算を実施することで、タンパク質の構造遷移を誘起し、その構造動態を効率的に探索できると考えた。しかし、通常の MD 計算で到達可能な時間スケールの限界から、現実的な計算コストで信頼性の高い構造サンプリングを実現することは難しい。そこで本研究では、独自に開発した効率的な構造サンプリング手法である Outlier FLOODing 法 (OFLOOD 法) [R. Harada et al. *J. Comput. Chem.* (2015)]を任意の AI モデルで予測された構造に適用し、簡単かつ効率的にタンパク質の自由エネルギー地形 (FEL) を計算する AI-Assisted OFLOOD 法を開発した。本手法は 3 つのステージからなる。まず、任意の AI モデルで多様なタンパク質構造を高速に予測する。次に、得られた AI 予測構造に OFLOOD 法を適用する。OFLOOD 法は適当な RCs 上で、密度分布の低い「遷移パス」などに含まれる構造を統計的な「はずれ値」として検出し、それらを初期シードとする MD 計算を並列で繰り返すことで広い RCs を効率的に探索する。最後に、得られたトラジェクトリからマルコフ状態モデルを構築し、FEL を計算する。本手法は可溶性タンパク質や膜タンパク質に適用され、それらの準安定状態や

構造遷移をバイアス無しで効率的に特定した。さらに、物理化学的な妥当性が非自明な AI 予測構造の構造安定性を自由エネルギーの観点から定量的に評価した。以上により、本手法はバイアスポテンシャルの強さや反応座標などの前提知識に依存せずに「遷移パス」を生成し、賢くタンパク質の構造動態を探索する新規性をもつ。



3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

新規自由エネルギー計算手法 AI-Assisted OFLOOD の開発では、AI 予測構造を多数生成したのち、それらを初期構造とする多数の MD 計算を独立に実行する必要があるため、計算量は膨大となる。また、マルコフ状態モデルを構築するには、通常よりも長時間の MD 計算を実行する必要がある。よって、本研究を遂行するためには大規模計算機リソース（多数の計算ノード）が必要不可欠であった。そして、手法開発で拡張する OFLOOD 法は異なる初期構造から独立に MD 計算を繰り返すため、Pegasus 及び Miyabi が有する多数の高性能な GPU 計算ノードをフル活用した分散型計算は必須であった。以上により、学際共同利用が提供する大規模計算機リソースが本手法の開発環境として果たした役割は大きい。また、AI 予測構造から超効率的にタンパク質の構造動態を抽出し、それらの信頼性を定量的に評価する手法を開発したという点において、本プログラムに採択された意義も大きい。

4. 今後の展望

最新鋭の AI モデルと本手法を組み合わせ、様々な標的分子に適用するアプリケーションを展開し、生体分子の機能解析を進めていく予定である。

5. 成果発表

(1) 学術論文

- a. Toma Aoki, Ryuhei Harada, “Free Energy Calculation Method Based on Enhanced Sampling of Diverse Protein Conformations Predicted by Artificial Intelligence”, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, Volume 17, Pages 3706-3712 (2026).

(2) 学会発表

(3) その他

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース※		
		当初配分	移行*	一般利用による追加
Pegasus	○	16,000		該当なし
Miyabi-G	○	45,000	該当なし	該当なし
Miyabi-C				
※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。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				