

タンパク質の大規模構造変化は、細胞内において酵素反応やシグナル伝達に重要な役割を担っている。こうした構造変化を詳細に調べ上げるには、原子レベルの解像度をもつ分子動力学シミュレーションが有用であるが、一般的なタンパク質構造変化の時間スケールがミリ秒～なのに比べ、シミュレーションで到達できる時間スケールはおよそ～100 マイクロ秒が限界である。この問題を克服するため我々は、単一のシミュレーションを行う代わりに、少しずつ構造の異なるマルチコピー系を連携させながら並列に構造変化経路をサンプリングする手法(有限温度ストリング法[1])をタンパク質向けに独自に拡張し、アデニル酸キナーゼという酵素のオープン・クローズド構造変化過程の解析へ応用した(図 1)[2]。

有限温度ストリング法では、タンパク質構造変化を記述するための粗視化空間を定義し、全原子シミュレーションのマルチコピーを用いて、その粗視化空間における自由エネルギー地形を評価しながら、尤もエネルギーの低い経路(最小自由エネルギー経路)を探索する。まず、初期設定として、結晶構造で得られている2つの安定構造を、粗視化空間内で線形に繋ぎ、それを初期経路とする。次に、初期経路をコピー数で離散化する。そして、離散化された粗視化座標周りの束縛付きの全原子シミュレーションを行いながら、各コピー系を自由エネルギーの勾配に従って動かす一方で、コピー間の「反発」相互作用も同時に評価していく。これにより、最終的には2つの安定構造を繋ぐ最小自由エネルギー経路に収束することが保証される。

我々は、まず良い粗視化空間を得るために、アデニル酸キナーゼの束縛無しのシミュレーションをオープン・クローズド構造周りで行い、得られたデータに対して主成分解析を行った。これにより、統計的に構造変化を良く記述する20次元空間を定義した。また、20次元空間中の経路上の平均力ポテンシャル差を評価するために、多状態ベネット受容比法[3]を使って個々のサンプルの重みを算出した後で、20次元空間をボロノイ分割し、各ボロノイセル内のサンプル重みを足しあげる計算法を提案した。更に、同じサンプル重みを用いて各ボロノイセル内の平均構造や揺らぎ、溶媒密度分布などの統計平均を求めることで、最小自由エネルギー経路上で何が起きているのかを明らかにした。本発表では、解析により判明したアデニル酸キナーゼの構造変化メカニズムについて紹介する[2]。

#### 参考文献

[1] L. Maragliano, and E. Vanden-Eijnden, *Chem. Phys. Lett.* **446**, 182 (2007).

[2] Y. Matsunaga et al., *PLoS Comput. Biol.* **8**, e1002555 (2012).

[3] M. R. Shirts, and J. D. Chodera, *J. Chem. Phys.* **129**, 124105 (2008).

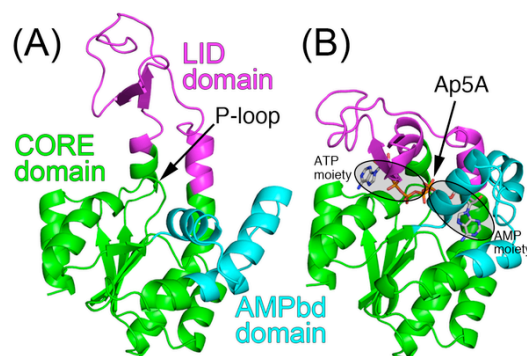


図 1 アデニル酸キナーゼの2つの結晶構造