

## Adaptive Biasing Force 分子動力学法による生体分子の自由エネルギー計算

米谷 佳晃（日本原子力研究開発機構）

DNAや蛋白質など生体分子の自由エネルギーを正確に計算できれば、分子会合や分子認識など様々な生体内現象を物理的に捉えることができるようになる。そのため、分子動力学シミュレーションを用いた自由エネルギー計算の開発を進めており、これまでに、Adaptive Biasing Force (ABF) [1]と呼ばれる方法を生体分子シミュレーションプログラム AMBER に実装してきた。ABF法は、自由エネルギーの勾配に応じて加えるバイアスフォースを調整し、反応座標に沿った変化を誘導する方法である。自由エネルギー勾配に相当する平均力は、短時間のシミュレーションから概算し、それと同じ大きさの力を反対向きにかけながらシミュレーションを行うことで、反応座標に沿ったランダムウォークを実現する。アンブレラサンプリングやメタダイナミクスなど他の方法と比べると、事前にパラメータを調整する必要がない、反応座標の各領域を独立に扱うマルチウィンドウによる並列計算に適しているなどの利点がある。

開発した ABF 法を使って、アラニンペプチドのコンフォメーション変化とベンゼン2量体の会合に対する自由エネルギー変化を計算し、その有効性を検証した。ABF法の結果は、先行研究や長時間MDの結果とよく一致し、自由エネルギー地形をうまく再現できるが、計算結果が早く収束するかどうかは、反応座標の選び方に大きく依存する。

また、ABF法の適用例として、DNA-蛋白質相互作用の自由エネルギー計算の結果を紹介する[2]。ここで、反応座標には、DNAの慣性主軸と蛋白質の重心間の距離を用い、特異的結合状態(Specific)から解離させた場合と非特異的結合状態(Nonspecific)から解離させた場合の2通りについて計算した。図1に示すように、2つの結果は大きく異なり、結合状態( $S_I$ と $N_I$ )で比較すると5 kcal/mol程度の違いがあることが分かった。この差は報告されている実験データともよく対応している。また、得られた自由エネルギー地形をもとに、DNA配列探索中の蛋白質の分子動態について議論する。

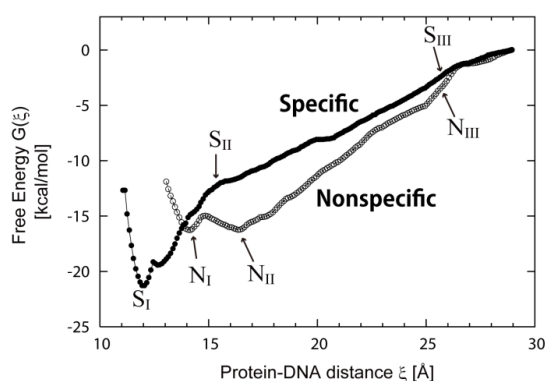


図1 : DNAと蛋白質の距離に対する自由エネルギー変化。特異的結合状態 (Specific) と非特異的結合状態 (Nonspecific) から解離させた場合。

- [1] E. Darve, D. Rodríguez-Gómez, A. Pohorille, *J. Chem. Phys.*, **128**, 144120 (2008).
- [2] Y. Yonetani, H. Kono, *J. Phys. Chem. B*, **117**, 7535 (2013).