

生体分子シミュレーションに関する発展

岡本 祐幸 (名古屋大学大学院理学研究科 okamoto@tb.phys.nagoya-u.ac.jp)

はじめに

平成の時代は物理学の分野から生体分子シミュレーションに大きな影響を与えた時代であった。そして、それは我が国から発信された新しい動きであった。生体分子シミュレーションといっても、昭和の時代では、物理学のアプローチと医学、生物学、化学のアプローチとは大きな違いがあった。前者は原子分子の詳細は気にせず、大胆な粗視化模型に基づいて、タンパク質の折り畳み問題の原理などを議論するのに対し、後者は1953年のワトソンとクリックによるDNAの二重螺旋構造の解明(分子生物学の誕生)以来、原子分子の詳細にこだわってきた。しかし、後者の立場によれば、生体分子の周りの多数の水分子までシミュレーションに取り入れるとき、計算機パワーの絶望的な不足に悩むことになる。昭和の時代に前者から後者に強い影響を与えた数少ない例としては、タンパク質の格子模型のシミュレーション結果から導かれたタンパク質の折り畳みに関する「一貫性原理 (consistency principle)」¹⁾であろう。

本稿では、平成の時代に物理学が生体分子シミュレーションの分野にどのような影響を与えたかを概観する。

徐冷法

昭和の終わりから平成の初めにかけて、生体分子シミュレーションに導入された徐冷法 (simulated annealing) も、物理学の分野から化学・分子生物学の分野への影響の1つといえる(例えば、文献2は我が国の研究者による初期の例である)。これは、物理学の分野で開発された最適化手法としての徐冷法を原子分子の詳細を取り入れた生体分子シミュレーションに適用したものである。生体分子系のような多自由度複雑系では、従来のボルツマン因子に基づく温度一定のモンテカルロ (MC) 法や分子動力学 (MD) 法のシミュレーションでは、エネルギー極小状態に留まってしまったり、誤った結果を出してしまうという困難が存在するが、徐冷法は、高い温度からシミュレーションを始め、徐々に温度を下げていくことにより、エネルギー極小状態に留まることなく、最小状態を得る手法である。物質の結晶(最小エネルギー状態)に到達するプロセスを計算機上で再現する。徐冷法は系のポテンシャルエネルギーを定義さえすれば、後は従来のMCやMDシミュレーションを実行するだけなので適用が極めて容易であり、巡回セールスマン問題、電子回路の配線設計等々、様々な最適化問題に利用されている。図1に徐冷MC法により、小ペプチドがランダムな初期構造から α ヘリックス構造に折り畳まれて

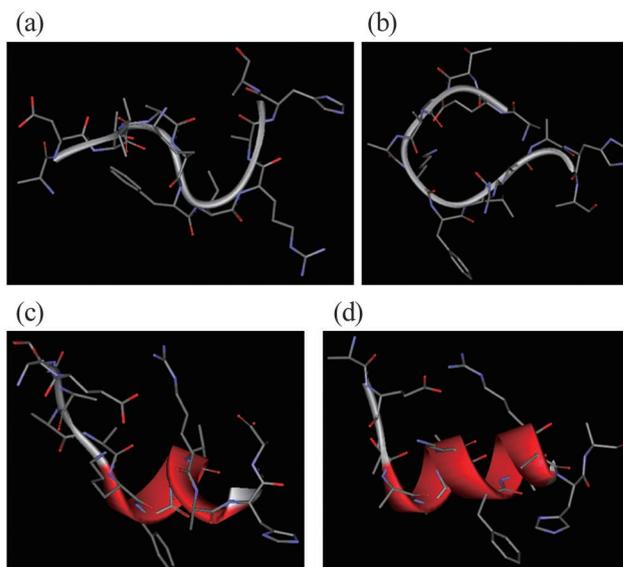


図1 小ペプチドの徐冷MCシミュレーションからのスナップショット。(a)→(b)→(c)→(d)と時間発展するにつれて、螺旋構造に折り畳まれている。

いくスナップショットを示した。

徐冷法は最小ポテンシャルエネルギー状態の探索に有効であるが、タンパク質の自然の立体構造は最小自由エネルギー状態に対応するので、そのためのより有効な手法が必要となる。この自由エネルギーの精密な計算を可能にするのが、これまた物理学の分野で開発された拡張アンサンブル法である。

拡張アンサンブル法

徐冷法はシミュレーションの途中で系のパラメータである温度を下げていくので、詳細釣り合いの条件を破ってしまっている。よって、このシミュレーション結果からは精度の高いアンサンブル平均値を計算することができない。非ボルツマン因子に基づいて、詳細釣り合いの条件を満たしながら、人工の統計力学アンサンブルを構築し、ポテンシャルエネルギーやその他の物理量(例えば体積、またはそれらの共役変数である温度や圧力など)のランダムウォークを引き起こすことによって、シミュレーションがエネルギー極小状態に留まるのを避ける手法が拡張アンサンブル法(英語ではgeneralized-ensemble algorithmとかextended-ensemble algorithmと呼ばれる)と総称される手法である(生体分子系への適用に関する解説としては、例えば文献3を参照されたい)。そして、唯一回のシミュレーション結果に(ヒストグラム)再重法を適用することに

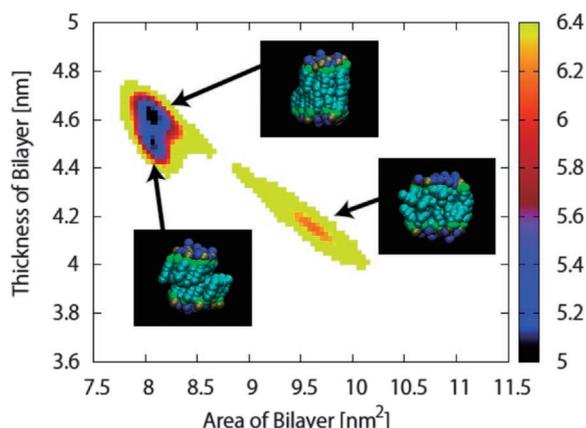


図2 温度296 Kにおける脂質二重膜のゾル・ゲル相転移に関する自由エネルギー地形。

よって、任意の温度や圧力等におけるアンサンブル平均値を精度よく求めることができるのが特徴である。

最初に生体高分子系のシミュレーションに適用された拡張アンサンブル法は、マルチカノニカル法 (multicanonical algorithm)⁴⁾ である。⁵⁾ この手法は非ボルツマン因子として、系の状態密度の逆数を用いることによって、ポテンシャルエネルギー空間のランダムウォークを実現する。この手法では系の状態密度の近似値を短い準備シミュレーションで前もって求める必要があるが、系が複雑になるにつれて、この作業が難しくなるので、多くの時間をそれに費やすことになってしまう。

このマルチカノニカル法の困難を克服するのが、交換モンテカルロ法やレプリカ交換法と呼ばれる拡張アンサンブル法である。⁶⁾ この手法では、系のコピー (レプリカ) と温度をそれぞれ M 個ずつ用意し、従来のボルツマン因子に基づく一定温度のシミュレーションを並行して実行し、時々、隣り合う温度対を交換していく。これによって、それぞれのレプリカにおいて温度空間のランダムウォークが実現されて、シミュレーションがエネルギー極小状態に留まるのを避ける。生体分子シミュレーションではMDを使う場合が多いので、レプリカ交換分子動力学法 (REMD)⁷⁾ が開発された。REMDの出現は、分子生物学や化学の生体分子シミュレーションの分野に即座に受け入れられた。そして、REMDは、それらの分野で広く使われてきたAMBER, CHARMM, NAMD, GROMACSなどの海外の分子シミュレーションのプログラムパッケージに標準装備され、その適用の容易さのために、誕生後20年近く経っても、最も広く利用される手法となっている。

ここでREMDの生体分子シミュレーションへの適用例を示そう。1つ目の例は細胞膜などを構成する脂質二重膜のゾル・ゲル相転移のシミュレーションである。⁸⁾ 32個の脂質分子のレプリカ数127個のREMDシミュレーションによって得られた膜の面積と厚さの関数としての自由エネルギー (平均力ポテンシャル) を図2に示した。これは1

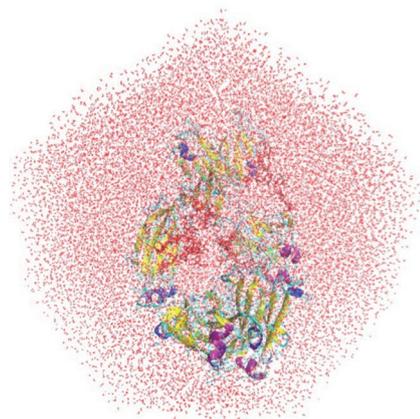


図3 REMDシミュレーションに使われた抗体と糖鎖と水分子の系 (各レプリカの全原子数は約10万個)。

回のREMDシミュレーションの結果である。

2つ目の例は、抗体 (免疫グロブリン) の糖鎖の構造ダイナミクスに関するREMDシミュレーションである。⁹⁾ 図3に初期構造の1つを示す。抗体の立体構造には拘束を掛け、糖鎖の運動をレプリカ数64個のREMDシミュレーションによって調べた。そして、X線回折実験やNMR実験の結果に原子分子の詳細に基づく説明を与えることに成功した。

おわりに

本稿では、平成の時代に物理学の分野から生体分子シミュレーションの分野に大きな影響を与えた徐冷法と拡張アンサンブル法について述べた。平成の時代は、物理学の手法を分子生物学や化学の分野の研究者が真剣に学び、取り入れた時代であったと言える。令和の時代では、物理学者、化学者、生物学者、医学者などがより緊密な共同研究を進めていくことになるだろう。また、これまで、生体分子シミュレーションは古典力学に基づくことが多かったが、計算機パワーの著しい増加によって、量子力学に基づく拡張アンサンブルシミュレーションが普通に行われるようになる時代がすぐその先に来ていることも指摘しておきたい。

参考文献

- 1) 郷 信広, 日本物理学会誌 **32**, 371 (1977).
- 2) H. Kawai, T. Kikuchi, and Y. Okamoto, Protein Engineering **3**, 85 (1989); Y. Okamoto et al., Protein Engineering **4**, 639 (1991).
- 3) 杉田有治, 光武亜代理, 岡本祐幸, 日本物理学会誌 **56**, 591 (2001); 岡本祐幸, 『超多自由度系の最適化 (計算科学講座第9巻)』古橋 武, 笹井理生編 (共立出版, 2013) 第2章, pp. 119-241.
- 4) B. A. Berg and T. Neuhaus, Phys. Rev. Lett. **68**, 9 (1992).
- 5) U. H. E. Hansmann and Y. Okamoto, J. Comput. Chem. **14**, 1333 (1993).
- 6) K. Hukushima and K. Nemoto, J. Phys. Soc. Jpn. **65**, 1604 (1996); Y. Iba, Int. J. Mod. Phys. C **12**, 623 (2001).
- 7) Y. Sugita and Y. Okamoto, Chem. Phys. Lett. **314**, 141 (1999).
- 8) T. Nagai, R. Ueoka, and Y. Okamoto, J. Phys. Soc. Jpn. **81**, 024002 (2012).
- 9) Y. Sakae et al., Sci. Rep. **7**, 13780 (2017).

(2018年12月25日原稿受付)