

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26790083

研究課題名(和文) 生体分子シミュレーションの最適な条件探索

研究課題名(英文) Optimal method for biomolecular simulation

研究代表者

永井 哲郎 (Tetsuro, Nagai)

名古屋大学・理学研究科・助教

研究者番号：90706566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、2014年度より2017年度までの間に、生体分子のシミュレーションにとって重要なレプリカ交換分子動力学法及び、焼き戻し法に関するパラメータの最適な選択法を調べた。両手法では、実際に調べたい温度よりも高い温度で分子動力学シミュレーションを行う必要がある。しかしながらこのような高温の分子動力学シミュレーションは不安定である。この問題を払拭する手法として、質量スケールの方法を開発した。

研究成果の概要(英文)：In this project, between 2014 and 2017, we investigated the optimal parameters with respect to replica-exchange molecular dynamics method and simulated-tempering method, which are important for biomolecular simulation. In both methods, it is necessary to perform molecular dynamics simulation at a temperature higher than the temperature at which we want to examine actually. However, such high temperature molecular dynamics simulation is unstable. As a method to eliminate this problem, a mass-scaling method has been developed.

研究分野：生物物理

キーワード：分子動力学シミュレーション

## 1. 研究開始当初の背景

拡張アンサンブル法のひとつであるレプリカ交換法は、モンテカルロシミュレーション版が提案された。のちに分子動力学シミュレーション版に拡張されたことで生体分子系でも非常に有用な手法として利用されている。さらなる拡張によりタンパク質の薬剤認識の問題にも応用されている。並列化効率もよく非常に強力な手法でかつ拡張性にも優れており重要な方法である。

生体分子に対して典型的なレプリカ交換法を使う際には、最小温度、最大温度、温度の数、温度交換の頻度、という4つの変数が典型的な入力パラメータである。最大温度と最小温度は、調べたい現象から自然と決まることが多い。温度の数と温度交換の頻度の最適な設定は自明ではない。交換頻度に関しては、Sindhikaraらがより頻繁な交換が望ましいことを示した一方で、相転移を扱うシミュレーションにおいては頻繁な交換は必ずしも支持されていない。

もう一つの温度の数に関しても完全なコンセンサスはない状態である。温度の数を増やすことで温度に関する交換確率を上昇させることができるが、Gelmanらの結果の援用などから交換確率を2から3割程度なるように温度の数を選ぶと良いという見解がある一方で、Swendsenらの結果を援用すると、5割程度の交換確率を目標に温度の数を増やした方が良いことになる。Predescuらによると、高次元調和振動子の問題においていくつかの仮定のもとに交換確率が0.3874となる温度の数が最適であるとしている。GelmanやSwendsenの論文はレプリカ交換法を扱ったものではなく、あくまで援用である。レプリカ交換法を直接扱っているSindhikaraやPredescuの結果は、自明に決まらない一方の変数を止めて研究しているものに当たる。そのため、他方がもう一方に与える影響が研究に反映されていない。また、どちらがより効率に対して影響のある変数なのかも明らかではない。一方で先行研究や経験から、一方を変化させると他方を変化させたときのシミュレーション効率の変化は定性的にも違い得

ることが予想と予想された。

また、レプリカ交換法の交換頻度と温度の数は、焼き戻し法の更新頻度と温度の数に対応させることが出来る。この対応関係から、レプリカ交換法と焼き戻し法で対応した原理が追求できることも予想された。

## 2. 研究の目的

本研究ではより望ましいレプリカ交換分子動力学法ならびに焼き戻し法を開発することを目標にした。上記で述べた2つ変数の他に動力学を行うことで加えて質量パラメータにもさらに注目をを行いこれらの変数をどの様に調整するとより望ましいシミュレーションを行うとができるのかを提言することを目的とした。

## 3. 研究の方法

ここでは特に進展の大きかった質量スケールの方法に関して述べる。レプリカ交換法や焼き戻し法はモンテカルロ法だけでなく種々の分子動力学シミュレーションと組み合わせることもでき、実際に様々な分子動力学シミュレーションソフトに導入もされている。これらの手法では広い温度範囲でシミュレーションを実行する必要がある。しかしながら高温では分動力学シミュレーションが不安定となることがあり都合が悪い。そこで質量を温度に比例して配分する方法を提案し、レプリカ交換分子動力学法と焼き戻し法に対して応用した。更に一般的な手法が開発できるように手法の整理を行った。この過程で過去に提案されていた手法を改善しより厳密で頑強な手法を提案した。

## 4. 研究成果

本研究の成果として質量をスケールしたレプリカ交換分子動力学シミュレーション並びに焼き戻し法による分子動力学シミュレーションを提案した。提案した手法はシミュレ

シヨンの安定性が増すためにより効率のよいシミュレーションを行うことが出来る(図1). さらに, 交換時のアルゴリズムが簡単になる場合があることを示した. 加えて, 提案した質量をスケールした焼き戻し法をタンパク質の折りたたみ問題に応用した. 提案した手法により, さらに効率よくタンパク質の折りたたみシミュレーションを行えることが示され, 提案手法の有用性を示すことが出来た.

加えて質量スケールの方法の一般論を展開することにより先行研究で提案されていたV-REMDと呼ばれる手法の原理上の不備を指摘し, より堅牢な手法とに改善することにも成功した.

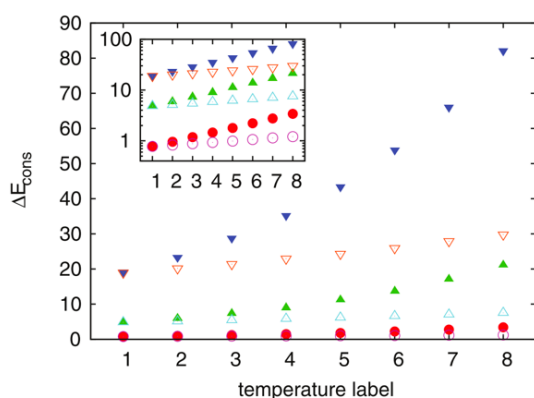


図1.  $\Delta E_{\text{cons}}$  はシミュレーションの不安定性の指標として用いた量で, MSREMD (白抜き) が従来の REMD (塗り潰し) と比べて高温側 (temperature id の大きい方) で安定であることを示している. (T. N. and T. T., *J. Chem. Phys.* **141**, 114111 (2014)より転載.)

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

1. George A. Pantelopulos, Tetsuro Nagai, Asanga Bandara, Afra Panahi, and John E. Straub, “Critical size dependence of domain formation observed in coarse-grained

simulations of bilayers composed of ternary lipid mixtures,” *The Journal of Chemical Physics* **147**, 095101 (9 pages) (2017) (査読あり).

2. Tetsuro Nagai, “General formalism of mass scaling approach for replica-exchange molecular dynamics and its application,” *Journal of the Physical Society of Japan* **86**, 014003 (9 pages) (2017) (査読あり).
3. Tetsuro Nagai, George A. Pantelopulos, Takuya Takahashi, and John E. Straub, “On use of mass scaling for stable and efficient simulated tempering with molecular dynamics,” *Journal of Computational Chemistry* **37**, 2017–2028 (2016) (査読あり).
4. Tetsuro Nagai and Takuya Takahashi, “Momentum and velocity scaling rules in replica-exchange molecular dynamics simulations with mass manipulation,” *JPS Conference Proceedings* **5**, 011009 (7 pages) (2015) (査読あり).
5. Tetsuro Nagai and Takuya Takahashi, “Mass-scaling replica-exchange molecular dynamics optimizes computational resources with simpler algorithm,” *The Journal of Chemical Physics* **141**, 114111 (10 pages) (2014) (査読あり).

[学会発表] (計20件)

1. Tetsuro Nagai, Osamu Miyashita, and Florence Tama, “Temperature dependent behavior of DHFR in crystal environment studied by replica-exchange molecular dynamics,” IGER International Symposium on Physics of Life,

- Nagoya, Japan, March 25–26, 2017.
2. Tetsuro Nagai and Takuya Takahashi, “Mass scaling in replica-exchange method with the Nosé-Hoover thermostat,” International Symposium on Extended Molecular Dynamics and Enhanced Sampling: Nosé Dynamics 30 Years (NOSE30), Tokyo, Japan, November 10–11, 2014.
  3. Tetsuro Nagai and Takuya Takahashi, “Mass scaling in replica-exchange molecular dynamics,” Computational Science Workshop 2014, Tsukuba, Japan, August 20–22, 2014.
  4. 永井哲郎, 宮下治, Florence Tama, 「タンパク質結晶の低温構造ダイナミクス」, 日本物理学会第 73 回年次大会 (2018 年), 野田市, 2018 年 3 月 22–25 日.
  5. 永井哲郎, 高橋卓也, 「質量スケールを用いたレプリカ交換分子動力学法と焼き戻し法」 (Mass-scaling replica-exchange molecular dynamics and simulated tempering methods), 日本物理学会 2015 年秋季大会, 吹田市, 2015 年 9 月 16–19 日.
  6. 岩井良祐, 永井哲郎, 高橋卓也, 「レプリカ交換分子動力学法によるプロトン化状態の変化に伴うポリグルタミン酸のヘリックス コイル転移の研究」, 第 62 回日本生化学会 近畿支部例会, 草津市, 2015 年 5 月 16 日.
  7. 永井哲郎, 高橋卓也, 「レプリカ交換分子動力学法のアルゴリズムの改良について」, 日本物理学会 2014 年秋季大会, 春日井, 2014 年 9 月 7–10 日.
  8. 永井哲郎, 宮下治, Tama Florence, “Cryo-cooling effect on crystalline DHFR studied by replica-exchange molecular dynamics,” 日本生物物理学会年会, 2017 年 9 月 19 日–21 日.
  9. 岩井良祐, 永井哲郎, 笠原浩太, 高橋卓也, “The dominant structure of polyglutamic acids under an acidic conditions analyzed by replica-exchange molecular dynamics simulations” (レプリカ交換分子動力学シミュレーションによる酸性条件下でのポリグルタミン酸の最安定構造), 日本生物物理学会年会, 2017 年 9 月 19 日–21 日.
  10. 永井哲郎, 「溶液中におけるカルボキシル基の構造平衡に関する古典力場の評価と改良」, 日本物理学会第 72 回年次大会 (2017 年), 大阪, 2017 年 3 月 17–20 日.
  11. 永井哲郎, 岩井良祐, “Structural feature of polyglutamic acids studied by enhanced molecular dynamics with explicit solvent” (ポリグルタミン酸の構造特性に関する陽溶媒における効率的な分子動力学による研究), 日本生物物理学会年会, つくば, 2016 年 11 月 25–27 日.
  12. 岩井良祐, 永井哲郎, 笠原浩太, 高橋卓也, “Replica-exchange molecular dynamics study of pH dependent structural changes of polyglutamic acids” (レプリカ交換分子動力学シミュレーションによる pH に依存したポリグルタミン酸の構造変化の研究), 日本生物物理学会年会, つくば, 2016 年 11 月 25–27 日.
  13. 小笠原直輝, 笠原浩太, 永井哲郎, 高橋卓也, “Unfolding dynamics of polyglutamic acid in using molecular dynamics method” (分子動力学法を用いた, ポリグルタミン酸のアンフォールドダイナミクス), 日本生物物理学会年会, つくば, 2016 年 11 月 25–27 日.

14. 永井哲郎, 「AMBER 力場におけるカルボキシル基の RISM 及び H-REMD を用いた評価」, 日本物理学会 2016 年秋季大会, 金沢, 2016 年 9 月 13-16 日.
15. 永井哲郎, 岩井良祐, 「ポリグルタミン酸の酸性条件下におけるレプリカ交換溶質焼き戻し法」, 第 16 回蛋白質科学会年会, 福岡, 2016 年 6 月 7-9 日.
16. 岩井良祐, 永井哲郎, 高橋卓也, 「陰溶媒モデルのポリグルタミン酸の安定構造への影響」, 第 16 回蛋白質科学会年会, 福岡, 2016 年 6 月 7-9 日.
17. 岩井良祐, 永井哲郎, 高橋卓也, “Structural dependence of poly-glutamic acids on pH studied by replica-exchange molecular dynamics simulations” (レプリカ交換分子動力学シミュレーションによるポリグルタミン酸の pH に対する構造依存性), 第 53 回日本生物物理学会年会, 金沢, 2015 年 9 月 13-15 日.
18. 高橋卓也, 永井哲郎, “MD simulations of water dynamics around solute molecules: Effect of LJ potential parameter changes artificially introduced” (溶質分子周囲の水分子ダイナミクスの MD シミュレーション: 人工的に導入された LJ ポテンシャルパラメータ変化の影響), 第 53 回日本生物物理学会年会, 金沢, 2015 年 9 月 13-15 日.
19. 岩井良祐, 永井哲郎, 高橋卓也, 「レプリカ交換分子動力学法によるプロトン化状態の変化に伴うポリグルタミン酸のヘリックス コイル転移の研究」, 日本物理学会第 70 回年次大会 (2015 年), 東京, 2015 年 3 月 21-24 日.
20. Tetsuro Nagai and Takuya Takahashi, “Mass-scaling replica-exchange

molecular dynamics method” (質量を変えたレプリカ交換分子動力学法), 第 52 回生物物理学会年会, 札幌, 2014 年 9 月 25-27 日.

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://tnagai.sakura.ne.jp/pub/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

永井 哲郎 (Tetsuro Nagai)

名古屋大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号: 90706566

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者

### (4) 研究協力者