

## 論文の内容の要旨

論文題目 Principal Component Analysis of Molecular Conformational Fluctuation Based on Statistical Mechanics and Probability Theory

統計力学及び確率論に基づいた分子構造揺らぎの主成分分析

氏名 小山洋平

### 第一章 イントロダクション

生体分子は、その構造を変化させることで機能を発揮している。分子動力学シミュレーションから分子の大きな構造変化を取り出す手法として、原子座標を用いた主成分分析 (PCA) が一般的に用いられている。原子座標を用いた PCA では、分子の構造変化だけを取り出すために、あらかじめ分子全体の運動 (並進運動と回転運動) を除く必要がある。並進運動は分子の重心を重ね合わせることで一意に除くことができるが、回転運動は分子が複数の構造の間を遷移するような大きな構造変化を伴う場合、一意に除くことができないことが知られている。この問題を回避するために分子の内部座標を用いた様々な PCA が提案されているが、物理的な意味が不明瞭であったり、適用範囲が限られていたりしており一長一短がある。また、一定の力による摂動により分子の平均構造がどのような変化するかを予測する理論が知られているが、この理論においても分子全体の運動をあらかじめ除いておく必要があるため、分子の大きな構造変化を予測するときには、同様の問題が生じる。このように、従来の原子座標を用いた構造揺らぎ解析手法では、複数の構造の間で構造を変化させて機能を発揮するような生体分子の大きな構造変化を同定し、予測することに困難が生じる。また、分子の内部座標を用いた PCA と摂動による構造変化の関係も未解明であった。

本研究では、分子の安定状態のまわりでの揺らぎや平均構造の変化ではなく、構造の比率 (分布) の変化を考えることで任意の物理量の PCA が摂動により自然に定式ができることを明らかにした (第二章)。この摂動による PCA の定式化に基づき、構造変化を相互作用から理解できるポテンシャルエネルギーを用いた主成分分析を提案した (第三章)。また、分子間の摂動による構造変化を解析するためには条件付期待値を用いた主成分分析を行えばよいことを明らかにした (第四章)。第五章で本研究

の主要な結果をまとめ、タンパク質への適用に必要となる課題について議論した。

## 第二章 主成分分析の摂動による定式化

摂動による分子構造の分布の変化を考え、摂動の大きさを摂動前後の分布の **Kullback-Leibler divergence** により定量化した。このとき、**Kullback-Leibler divergence** の二次近似の範囲では PCA は (1) ある摂動を独立な構造揺らぎの成分に分解する、あるいは、(2) 大きな構造変化を引き起こす摂動を探す、手法であると解釈できることが分かった。また、このとき、(i) 固有値は摂動による構造の分布変化の大きさを表す、(ii) 固有ベクトルは摂動の組み合わせを表す、(iii) 主成分は摂動による確率変化を表す、ことが分かった。

## 第三章 ポテンシャルエネルギー主成分分析

このPCAの摂動による定式に基づいて、従来の原子座標を用いたPCAの問題点を解決するために、ポテンシャルエネルギーを用いたPCAを開発した (**PEPCA : Potential Energy PCA**)。ポテンシャルエネルギーは、物理的意味が明確であり、原子間の相対的な位置だけにするので、その値は分子全体の運動に影響されず、あらかじめ分子全体の運動を除く必要がない。また、分子動力学シミュレーションを行うときには必ずポテンシャルエネルギーが定義されるので、さまざまな分子に一般的に適用することが可能である。このPEPCAにより、どの相互作用の組み合わせが構造変化に重要であるかを同定することや、相互作用を変化させたときの構造変化を予測することが可能である。2つの安定状態の間を構造変化する真空中のアラニンジペプチドにPEPCAを適用し、その有効性を実証した (図)。

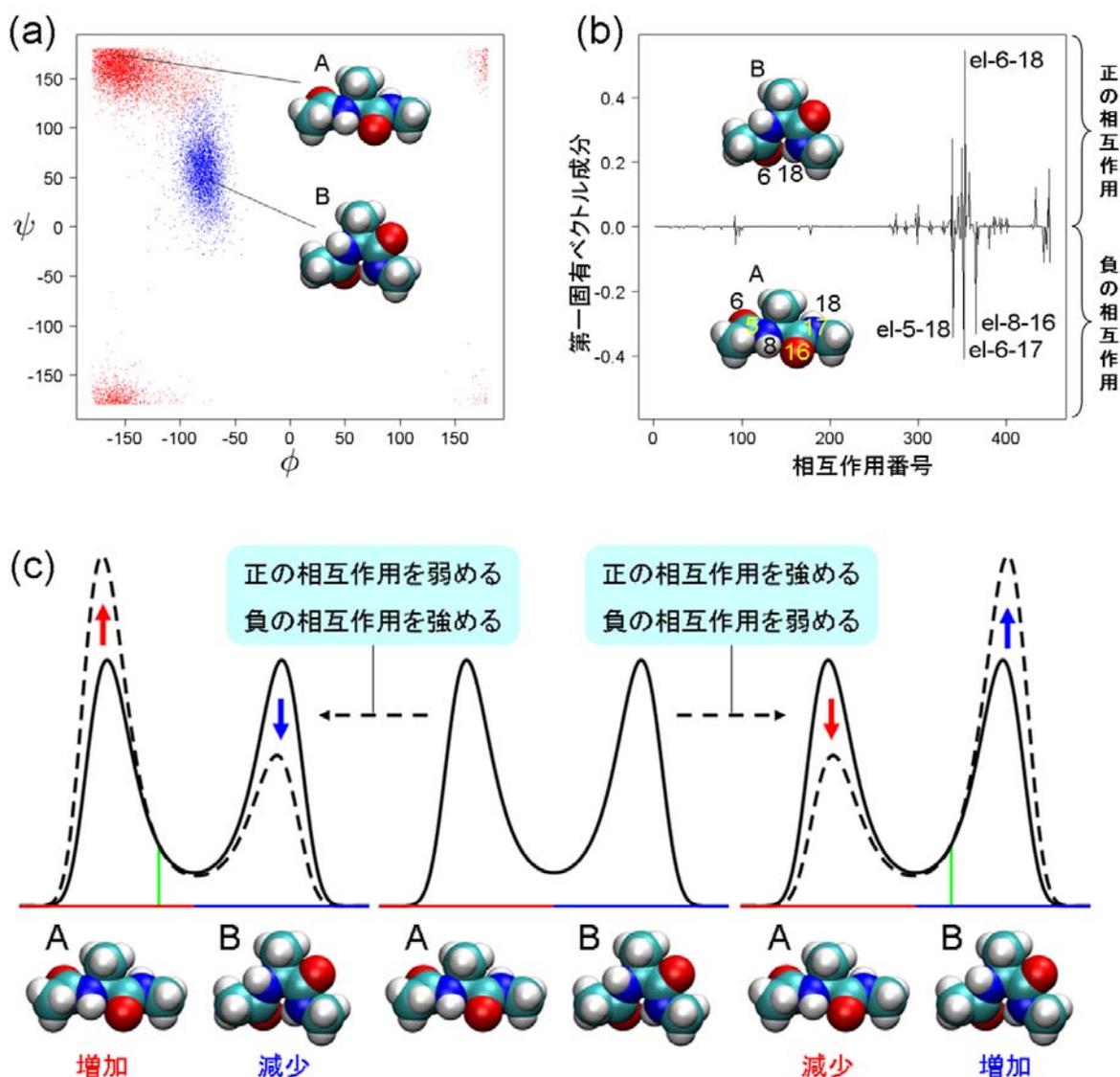


図 ポテンシャルエネルギー主成分分析(PEPCA)とその摂動による定式化

最も大きな分子の構造変化を引き起こす相互作用の組み合わせ (第1固有ベクトル)

および引き起こされる確率の変化 (第1主成分)

(a) ラマチャンドラプロット上での PEPCA 第1主成分の符号。青は負、赤は正を表す。各点はそれぞれアラニンジペプチドの構造に対応する。青と赤の構造が2つの安定状態に対応していることがわかる。

(b) PEPCA 第1固有ベクトル。最も大きい構造変化を引き起こす相互作用の組み合わせを表す。今回のモデルではアラニンジペプチドは共有結合に関する相互作用 (1-102)、ファンデルワールス相互作用 (103-276)、静電相互作用 (277-450) からなる450個の相互作用を持つ。el-6-18は6番目と18番目の原子の間の静電相互作用を表す。

(c) 相互作用の組み合わせの強さを変化させたときの構造の分布の変化。PEPCAは(b)で正の相互作用を強め、負の相互作用を弱めると、青と赤で示された構造の存在確率がそれぞれ増加および減少(より正確には存在確率が変化しない境界(緑の線)は青で示された構造の中に存在する)することを予測する。反対に正の相互作用を弱め、負の相互作用を強めると、青と赤で示された構造の存在確

率がそれぞれ減少および増加（より正確には存在確率が変化しない境界（緑の線）は赤で示された構造の中に存在する）することを予測する。これらは2つの安定状態の比率を変化させていることがわかる。

#### 第四章 条件付期待値の主成分分析

第二章では分子の座標の任意の関数の PCA がその分子の分布の変化と関係していることを示した。本章では分子間に摂動を与えたときの分子の分布の変化を扱うためには条件付期待値を用いた PCA を行えばよいことを明らかにした。また、この条件付期待値は通常の分子動力学シミュレーションを行った後に、得られた構造をそれぞれ初期構造として対象分子を固定して、相互作用する分子のみのシミュレーションを行うことにより実際に評価できることが分かった。

この分子間相互作用の分子構造変化に対する一般的な枠組みを利用し、対象分子としてアラニンジペプチドを、相互作用する分子として水分子を考え、水とペプチドの間の相互作用がペプチドの構造変化に対する役割を解析した。このペプチドは水中では $\alpha$ ヘリックス、 $\beta$ シート、polyproline II helix 領域に相当する3つの安定状態 $\alpha$ 、 $\beta$ 、PPII が安定状態として得られた。10ns の MD シミュレーションを行った後、水とペプチドの相互作用の条件付期待値を評価するために、得られた 1ps ごとの構造を初期構造として 10000 本のペプチドを固定した水だけの MD シミュレーションを行った。水とペプチドの間のポテンシャルエネルギーの条件付期待値を求めた後、条件付期待値 PEPCA を適用したところ、第一主成分は $\alpha$ と $\beta$ -PPII 状態を同定し、第二主成分は $\beta$ と PPII 状態を同定することが分かった。また、第三主成分は PPII 状態と $\alpha$ 状態の間の遷移状態を同定した。PEPCA ではこれらの状態変化に重要な相互作用の情報はそれぞれの固有ベクトルから得られる。その結果、それぞれの固有ベクトルの成分で異なる水とペプチドの間の相互作用の大きな値が見られ、ペプチドの構造変化にこれらの水との相互作用が重要な役割を果たしていることが分かった。また、条件付期待値ではなく、通常の MD シミュレーションから得られる水とペプチドのポテンシャルエネルギーに対して PEPCA を適用したところ、主成分は条件付期待値の場合と比べてペプチドの状態を同定しなかった。このことから、分子間相互作用の分子構造変化への寄与を解析するためには理論から要請される条件付期待値を用いることが重要であることが示された。

#### 第五章 結論

本研究において、摂動の効果を平均構造の変化ではなく構造の比率の変化と捕らえることで、原子座標の任意関数を用いた PCA が摂動により定式化できることが分かった(第二章、第四章)。この主成分分析の摂動による定式化に基づいて、構造変化の解析と予測の実用的な手法としてポテンシャルエネルギーPCA(第三章)と条件付期待値ポテンシャルエネルギーPCA(第四章)を開発した。