

課題名 (タイトル) :

計算化学的手法によるタンパク質の機能理解と制御分子に関する研究

利用者氏名 : ○平野 秀典*、沖本 憲明*、大野 洋介*、森本 元太郎*、大塚 教雄*、
笹倉 陽子*、小松 輝久*、長谷川 亜樹*、宮部 俊宏*

所属 : *生命システム研究センター 計算分子設計研究グループ

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

近年の構造生物学の進歩により、膨大な生体高分子の立体構造が解明されてきている。これらの生体高分子の機能・構造・ダイナミクスをより深く理解するためには、計算機シミュレーションは必須である。特に、分子シミュレーション (分子動力学(MD)計算や量子力学 (QM) 計算) は、この研究において非常に効果的である。これまで、当研究チームでは、MD 計算や QM 計算を使って、生体高分子の機能・構造・ダイナミクスの研究を行ってきた。本申請では、昨年度に引き続き、生体高分子機能を制御する分子を設計する研究を行う。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本研究の目的は、“生体高分子機能を制御する分子の設計”である。

このため、

- (1) 生体高分子の機能・構造・ダイナミクスの理解
- (2) 標的分子を制御する分子の設計
- (3) 計算の効率化のためのソフトウェアの拡張・性能向上

の3つの研究をすすめる。

それぞれの担当する研究の詳細は次の通り。

(1) 生体高分子の機能・構造・ダイナミクスの理解

タンパク質構造アンサンブルを使った分子ドッキング
(沖本、小松、平野、宮部)

標的タンパクに結合する低分子化合物を高速に探索するには、分子ドッキングが非常に効果を発揮する。しかし、タンパク質の中には、そのポケット構造が柔軟で、その周辺構造が大きく変化するもの少なくない。このようなタンパク質については、熱揺らぎの中で現

れる複数のタンパク質構造を考慮した分子ドッキングによりスクリーニング性能が向上すると考えられる。本研究では、分子動力学シミュレーションにより効率的に構造サンプリングを行い、その後ドッキングを行うという方法でそのスクリーニング性能の向上を図るものである。

(2) 標的分子を制御する分子の設計

タンパク質/核酸-制御分子間に働く相互作用の大規模電子状態計算手法による検討 (大塚、沖本)

近年、大規模分子系を取り扱うための電子状態計算手法が開発・整備されつつあるが、簡易なテスト分子系での手法評価や **positive results** のみの発表に留まっている。本課題では、計算機支援による創薬研究といった応用に向けた、大規模系電子状態計算手法によるタンパク質-制御分子複合体間の相互作用エネルギーの算出を行う。

MM/MD/QM の創薬への応用 (大塚、平野)

MM (Molecular Mechanics)、MD(Molecular Dynamics)および QM(Quantum Mechanics)の各種プログラムを利用し、*in silico screening*、創薬化学合成支援などを行う計算プロトコルを準備し、創薬・医療技術基盤プログラムが実施しているテーマを進める。

(3) 計算の効率化のためのソフトウェアの拡張・性能向上

分子動力学計算の並列化と応用 (大野、長谷川、森本)

分子動力学計算は、タンパク質等の生体高分子のシミュレーションのための重要な方法である。本年度は HOKUSAI と同系列の CPU を使用した「京」用の最適化済みの分子動力学計算コード(cppmd)の動作確認を行い、通常のソースレベルの最適化で HOKUSAI でも期待される性能であるかを確認する。また、GROMACS

も現状では HOKUSAI システムで十分な性能を発揮していない。そこで、システムにあわせて最適化による性能向上を図り、生体高分子へ応用していく。

3. 結果

(1) 生体高分子の機能・構造・ダイナミクスの理解

タンパク質構造アンサンブルを使った分子ドッキング
(沖本、小松、平野、宮部)

創薬ターゲットタンパク質に対して、分子ドッキングによる薬剤探索の前処理として、タンパク質に対して分子動力学シミュレーションを実施し、構造サンプリングを実施した。本研究の結果、タンパク質-リガンド複合体構造について、生体内環境下の多様な構造を十分抽出することで、実験的構造よりも適切な創薬構造を選定することができることがわかった。現在、他のタンパク質でも検討中である。

また今期中、HOKUSAI FX100 上での GROMACS は、十分なパフォーマンスを発揮出来なかった。(対応コードの開発が GROMACS 開発者によって行われる予定と聞いているので、今後に期待したい。) このため、長時間のシミュレーション用途として FX100 の活用が出来なかった。一方で、短時間軌道の並列計算を用いた手法の適用を試みた。これにより、一種のバイアスをかけた軌道を取り出すことによってタンパク・リガンド系の解離軌道を取り出す試験的計算を行った。

(2) 標的分子を制御する分子の設計

タンパク質/核酸-制御分子間に働く相互作用の大規模電子状態計算手法による検討 (大塚、沖本)

これまでの RICC の利用も含め、得られた成果をまとめ論文発表した (論文発表 1 を参照)。

MM/MD/QM の創薬への応用 (大塚、平野)

MM (Molecular Mechanics)、MD(Molecular Dynamics)および QM(Quantum Mechanics)の各種プログラムを利用し、*in silico* スクリーニング、創薬化学合成支援等を行う計算プロトコルを準備し、創薬・医療技術基盤プログラムが実施しているテーマを進めている。

(3) 計算の効率化のためのソフトウェアの拡張・性能向上

分子動力学計算の並列化と応用 (大野、長谷川、森本)

HOKUSAI と同系列の CPU を使用した「京」用の最適化済みの分子動力学計算コード(cppmd)の動作確認を行い、通常のソースレベルの最適化で HOKUSAI でも期待される性能であることを確認した。

GROMACS は参照コードではコンパイル/計算実行は可能であったが特別な最適化はされておらず性能は低かった。GROMACS はアーキテクチャ固有の最適化コードを用意するように設計されており、「京」用の個別最適化コードは標準配布されているバージョンに含まれていたが、SIMD 演算命令の埋め込みコードに互換性がなくなっていたため、コンパイルすることもできなかった。専用コードの移植を検討したが、GROMACS 開発者による対応がなされる予定となったので、独自の最適化は公式対応の結果を待つことにした。

4. まとめ

本研究は「生体高分子機能を制御する分子の設計」を目標に、

- 生体高分子の機能・構造・ダイナミクスの理解
- 標的分子を制御する分子の設計
- 計算の効率化のためのソフトウェアの拡張・性能向上

について研究を行い、それぞれの成果について学術誌、国内外の会議等で発表を行ってきた。現在解析中の結果も含め、継続した研究を行う予定である。

5. 今後の計画・展望

タンパク質の機能解析や制御分子の設計は、生物や医薬の分野において大きな影響を与える。制御分子設計では、効率的な構造サンプリング法と精密な結合自由エネルギー計算法の開発を目指す研究を行った。ここで開発された技術は実際の創薬現場の作業効率を大幅に改善すると考えられる。また、前述の技術は、タンパク質-タンパク質間の相互作用にも応用できることから、システムバイオロジーの分野においても大きく貢献することが期待される。

6. 利用がなかった場合の理由

今年度は研究室の移転（神戸→大阪）や計算機の混雑もあり、申請した時間を使い切ることが出来なかった。

平成 27 年度 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

1. T. Otsuka, N. Okimoto, M. Taiji, "Assessment and Acceleration of Binding Energy Calculations for Protein-Ligand Complexes by the Fragment Molecular Orbital Method", *J. Comput. Chem.* 2015, 36, 2209–2218. DOI: 10.1002/jcc.24055.
2. S.-N. Takeshima, G. Giovambattista, N. Okimoto, Y. Matsumoto, A. Rogberg-Muñoz, T. J. Acosta, M. Onuma, Y. Aida, "Characterization of bovine MHC class II DRB3 diversity in South American Holstein cattle populations", *Tissue Antigens*, 2015, 86(6), 419-30.

【国際会議、学会などでの口頭発表】

1. 大塚 教雄, "大規模電子状態計算手法の生体分子系への応用", 第 8 回紀州吉宗セミナー, 2015 年 3 月, 和歌山大学 (和歌山)
2. 大塚 教雄, "インシリコ創薬における電子状態計算手法の基盤技術化への取り組み", 量子系分子科学セミナー, 2015 年 6 月, 計算科学研究機構 (神戸)
3. 大塚 教雄, "大規模電子状態計算手法のインシリコ創薬への基盤技術化", 第 2 回電子状態理論シンポジウム, 2015 年 11 月, 早稲田大学 (東京) (招待講演)
4. 大塚 教雄, "大規模電子状態計算の基礎と生命科学分野での応用研究事例", 京都大学医学部奥野研究室セミナー, 2016 年 1 月, 京都大学 (京都)
5. Hirano, Y., Okimoto, N., Otsuka, T., and Taiji, M. "In Silico Study of Protein-Ligand Interactions", The 4th IGER International Symposium on Science of Molecular Assembly and Biomolecular Systems, August 31 - September 2, 2015, Nagoya University, Nagoya.