

生命系に対する Car-Parrinello 分子動力学シミュレーション

Car-Parrinello molecular dynamics simulations for bio-systems

重田育照

筑波大学計算科学研究センター

1. 研究目的

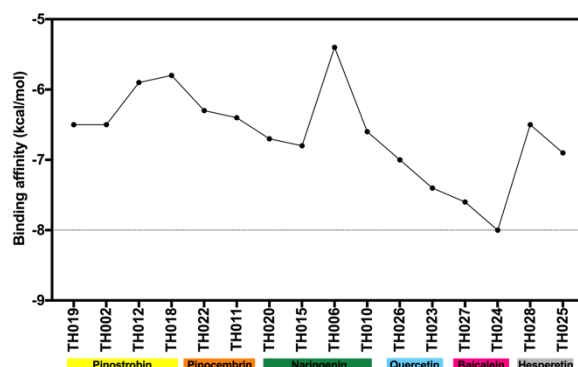
これまで我々は、フラグメント分子軌道 (FMO) 法、および、実空間密度汎関数 (RSDFT)法の GPU 化を進めており、前者に対しては 256GPU+256core を用いて 2 万 4 千原子の HA3 インフルエンザタンパク質の計算を 2 時間で実行するコードを開発してきた。また、RSDFT は京コンピュータにおいて 4 万原子超の計算が 1 日以内に実行可能となってきている。しかし、生命機能および物性の解明にはタンパク質の構造揺らぎ、すなわち動的効果が重要であり、第一原理計算に立脚した分子動力学計算 (Car-Parrinello 分子動力学法) の開発が急務である。そのためには、更なる機能拡張および GPU 化・メニーコア化は避けて通ることができない。

そこで本研究の目的は、これまで開発してきた RSDFT に基づく Car-Parrinello 分子動力学法、および GPU 化された分子動力学計算等を使用して、構造変化を追跡するプログラムを併用し、生体内における構造変化と機能の相関を明らかにする。特に、Covid-19 関連タンパク質に関するドラッグリポジショニングを実行する。

2. 研究成果の内容

COVID-19 は世界的なパンデミックとなり、ウイルス (SARS-CoV-2) に対する薬剤の開発が急務となっている。SARS-CoV-2 の 3C 様プロテアーゼ (3CLpro) は、広範な抗コロナウイルス創薬のための好ましいターゲットである。フラボノイドの一種であるバイカレインは、SARS-CoV2 3CLpro に対して IC50 が 0.39 μ M と、比較的高い抗ウイルス活性を持つことが知られている。一方で同じ母骨格を持つバイカリンは 50 μ M の阻害活性が 42%程度言うことが報告されている。したがって同様の母骨格を持つフラボノイドはリード化合物として有用であり、これらの薬剤候補のスクリーニングが実験により盛んにされている。本研究ではハロンゲン化したフラボノイドのライブラリーを用いて 3CLpro の結晶構造 (PDBid:6M2N) に対する分子ドッキングについて HDock を用いて行なった。その後、得られた初期構造の構造最適化計算を分子力場モデルのもので行なった。安定構造に対して、GAMESS を用いて FMO-MP2/PCM 計算を行い、量子力学的な結合エネルギーの評価、および重要なアミノ酸残基の特定を行なった。最後に Gromacs により分子動力学計算を行い、Amber 形式の奇跡に変換後、MM-GB SA および MM-PB SA を用いた結合自由エネルギーの近似値を求めた。

図はバイカレインを含む数種類のフラボノイド系に対する結合自由エネルギーの計算結果である。このグラフによって明らかなのは、バイカレイン (TH027) の結合親和性が高く、ハロゲン化することにより (TH024) さらに親和性が高くなることである。さらに、実験のグループとの共同により、その活性評価を行い、良好な一致を示すことを明らかにした。



3. 学際共同利用が果たした役割と意義

本学際共同研究では、Covid-19 のドラッグリポジショニングを行い、16 種類のフラボノイドに対して、ドッキングシミュレーション、分子動力学計算、フラグメント分子軌道法計算を実行し、結合親和性 (結合エネルギー) が低いものを見いだすことができた。

4. 今後の展望

本研究では、ハロゲン化したバイカレインは結合ポケット内で 100ns のシミュレーションの範囲内で極めて安定に存在することがわかった。一方で、どのように結合するか、結合が持続するかについては、より長時間の MD シミュレーションによる検証が必要である。また、阻害効果を定量的に調べるためには、Car-Parrinello ダイナミクスによる第一原理解析が必須である。今後、反応解析を進めていきたい。

5. 成果発表

- (1) 重田、"Covid-19 関連タンパク質に対する統合的インシリコリポジショニング" (招待講演)、HPCI オープンセミナー「スーパーコンピュータと COVID-19」, Jan. 19th 2021, Online 開催.
- (2) 重田、"Covid-19 関連タンパク質に対する統合的インシリコリポジショニング" (招待講演)、第 9 回 JCAHPC セミナー (第 4 回 OFP 利用活用報告会)「人類と地球を守るスーパーコンピューティング」, Oct. 15th 2020, Online 開催.
- (3) 重田、"計算化学による生命機能の解析:医薬分野との協働に向けて" (招待講演)、日本生化学会大会、シンポジウム「学際研究で切り拓く脂質とアミノ酸のメタボダイナミズム」、Sep. 15th 2020, Online 開催.

使用計算機	使用計算機 に○	配分リソース*	
		当初配分	追加配分
Cygnus	○	9216	0
Oakforest-PACS		0	0

※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。