構造変化と化学反応が共役した生体機能の解析を実現する分子シミュレーション手法の開発

Molecular Simulation Method for Analyzing Biological Functions Conjugated with Structural Changes and Chemical Reactions

原田 隆平
筑波大学 計算科学研究センター

１．研究目的

計算科学的に生体機能を解析するには，様々な時間スケールで誘起される階層的ダイナミクスを考慮しなければならず，分子動力学計算（MD）の到達できる時間スケールでは階層的ダイナミクスを抽出することは難しい．ゆえに，従来の MD から完全に脱却した革新的な分子シミュレーション手法の開発が必要である．本研究では，従来の MD がカバーできない階層的な時間スケールで誘起される生体機能の解析を実現する新しい分子シミュレーション手法を開発する．

２．研究成果の内容

生体機能に関係する階層的ダイナミクスは，様々な時間スケールにおいて誘起されるダイナミクス（構造変化）が織りなすマルチスケールな現象である．本研究では，プロジェクト代表者が開発を進めている長時間ダイナミクス抽出法（PaCS-MD, R. Harada and A. Kitao, *J. Chem. Phys.* 2013）を拡張し，階層的なダイナミクス抽出法を開発した．現状における PaCS-MD はマイクロ秒を超える長時間ダイナミクスを追跡できるが，古典力学に基づく構造変化の抽出であるため，電子状態が変化する生体反応をカバーできていない．例えば，基質が標的分子の活性部位に到達して相互作用し，共有結合を形成・切断する（電子状態を変える）ことで機能を発揮する場合などは，現在の PaCS-MD で取り扱うことが難しい．そこで本研究では，標的分子が示すグローバルな長時間ダイナミクスを古典力学に基づく PaCS-MD により抽出したのち，活性部位のローカルな化学反応は量子化学（QM）計算で追跡するハイブリッド型 PaCS-MD へ拡張した．ハイブリッド型 PaCS-MD では，古典力学に基づく PaCS-MD によりグローバルな構造変化を抽出し，生体反応が誘起されるために有利な状態を探索してから QM 計算にスイッチすることにより，化学反応（共有結合）を形成・切断できることを示した．以上により，基質や標的分子の揺らぎと活性部位の電子状態をカップリングさせることに成功し，従来の MD では抽出することが難しい階層的な時間スケールにおいて誘起される標的分子の構造変化と化学反応が共役して駆動する遷移プロセスをカバーする革新的な階層的ダイナミクス抽出法へ発展させることに成功した．

具体的な標的分子として，神経疾患に関係するアセチルコリン分解酵素の再活性化に伴い，活性部位の共有結合を切断するモデル計算を進めた．**図 1** に示すように，アセチルコリン分解酵素の活性部位に存在する 203 番目の残基であるセリン（S203）と共有結合している阻害剤（Paraoxon）を切断することを目的とし，PaCS-MD を適用して活性剤（2-PAM）の結合パスウェイを探索した．**図 1** に示す通り，長時間ダイナミクスとして結合パスウェイが自動探索され，活性部位における様々な結合ポーズが得られた．次の段階として，PaCS-MD により探索された活性剤の結合ポーズから QM 計算にスイッチし，共有結合が切断（再活性化）されるか検証したところ，実験値と定量的に整合する再活性化エネルギーを計算することができた．このモデル計算が示すように，古典力学に基づく PaCS-MD に QM 計算を混合させたハイブリッド計算に拡張することにより，従来 MD では極めて抽出が難しい生体分子の長時間ダイナミクスが共役する電子状態の変化を追跡かつ解析できることを実証した．

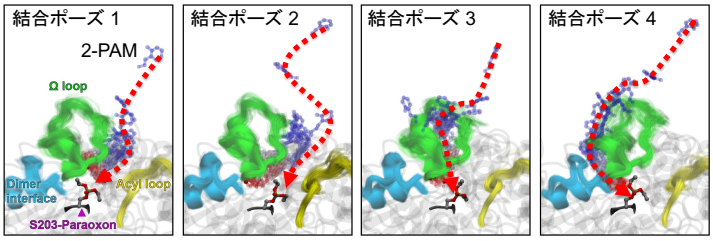

図 1．アセチルコリン分解酵素活性化プロセスの抽出
（PaCS-MD により活性化剤の結合ポーズを抽出 → QM 計算）

３．学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

PaCS-MD を適用して効率的に構造変化を抽出するためには，異なる複数の初期構造から MD を独立に実行する必要がある．また，サイクルあたり可能な限り多くの初期構造から MD を実行できれば，効率的に遷移プロセスを抽出できる．ゆえに，PaCS-MD の各サイクルで実行する MD を単一ノード割り当て，独立に実行できる計算ノードが必要となる．この点において，GPU の計算性能を最大限に活かして PaCS-MD を実行するため，最新鋭の GPU を搭載した大規模リソースである Cygnus および Pegasus を利用することは必須であり，研究室レベルのクラスタでは到底対応できない．以上のことから，学際共同利用が提供する大規模計算機リソースが本手法の開発環境として果たした役割が大きく，また，これまでにない革新的な階層的ダイナミクス抽出法の開発に成功した点において，本プログラムに採択された意義も大きい．

４．今後の展望

今後は開発手法を様々な標的分子に適用してアプリケーションを展開し，生体機能の解明を進めていく予定である．

５．成果発表

(1) 学術論文

a. Takunori Yasuda, Rikuri Morita, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “BEMM-GEN: A Tool for Generating a Biomolecular Environment Mimicking Model for Molecular Dynamics Simulation”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, Volume 64, Pages 7184-7188 (2024).

b. Takunori Yasuda, Rikuri Morita, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “Ribosome Tunnel Environment Drives the Formation of α-Helix During Co-Translational Folding”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, Volume 64, Pages 6610-6622 (2024).

(2) 学会発表

a. 保田 拓範, 森田 陸離, 重田 育照, 原田 隆平, “生体子を模倣した構造モデルを用いた細胞環境におけるタンパク質立体構造探索”, 第 38 回分子シミュレーション討論会（ポスター発表).

(3) その他

a. 原田 隆平, UBE 学術振興財団 学術奨励賞（2024).

使用計算機	使用計算機に ○	配分リソース※		
		当初配分	移行*	追加配分
Cygnus	○	17,600	該当なし	該当なし
Pegasus	○	11,000	該当なし	該当なし
Wisteria/BDEC-01				
	※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。 ＊バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入			