

日時：2020年10月29日 10:00-11:30

チャンネル：2

分子動力学計算ソフトウェア GENESIS の創薬に役立つ機能の紹介 Introduction of GENESIS functions relevant for drug discovery

開催趣旨：

新薬の開発コスト高騰と承認率の低下が問題視される中、計算機を使った分子シミュレーションは、医薬品開発を効率化し新規創薬ターゲットの創出を加速する技術として期待される。スーパーコンピュータの利用を念頭に開発された国産分子動力学計算ソフトウェア「GENESIS」(J. Jung et al. Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci., 5, 310-323(2015)、C. Kobayashi et al. J. Comput. Chem., 38, 2193-2206(2017)) は、「京」コンピュータを用いて1億原子以上の細胞スケールシミュレーションを実現するとともに、GPU 対応をはじめ、一般的な生体分子シミュレーション及び創薬計算に必要な様々な機能を拡充した汎用性の高いオープンソースプログラムである (<https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt/>)。本講演では、創薬計算に関係する機能として、「GENESIS」の自由エネルギー計算法とクライオ電顕フィッティング法を紹介する。

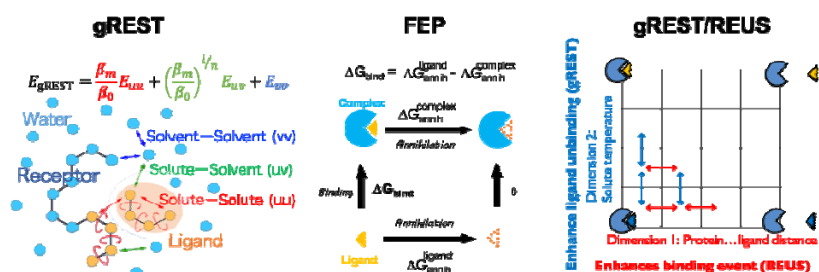
モデレーター： 李 秀榮 Suyong Re
医薬基盤・健康・栄養研究所 NIBIOHN

1. タンパク質—リガンド結合の自由エネルギー計算法の開発と応用

尾嶋 拓 Hiraku Oshima

理化学研究所生命機能科学研究センター RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

タンパク質とリガンドの結合ポーズ・親和性の予測は創薬において中心的な課題であり、近年ではダイナミクスや結合経路の理解も重視されるようになってきた。これらを高精度に予測するにはタンパク質やリガンドの構造柔軟性を考慮する必要があるため、溶媒も含めた全原子の運動を取り込んだ分子動力学(MD)計算が必要とされている。特にMDによる自由エネルギー計算は実験値を高精度に再現するだけでなく、結合メカニズムに関する情報も与えてくれる。しかし、自由エネルギー計算には多数の結合および解離イベント等を観測する必要があり、通常のMD計算では計算時間・統計量が全然足りない。自由エネルギーを正確に求めるのに十分な統計量を得ることが課題となっている。サンプリング効率を向上させるため、我々は拡張アンサンブル法を用いた自由エネルギー計算法を開発してきた。Generalized Replica Exchange with Solute Tempering (gREST) 法では、システムの一部の温度を上げることで、結合・解離頻度を向上させることができ、共結晶構造がない場合でも正確に結合ポーズを予測できる[1, 2]。Free-energy perturbation (FEP) 法では、熱力学サイクルを用いることで、予測したポーズの結合親和性を正確に予測できる[3]。gREST と replica-exchange umbrella sampling (REUS) を組み合わせた gREST/REUS 法では、結合ポーズだけでなく、結合経路に関する情報も得ることができる[4]。本講演では GENESIS に実装された自由エネルギー計算法とその応用について紹介する。また、CHARMM-GUI と GENESIS を用いた結合親和性予測の実演を行う。



[1] M. Kamiya and Y. Sugita, J. Chem. Phys. 149, 072304 (2018)

[2] A. Niitsu, S. Re, H. Oshima, M. Kamiya, Y. Sugita, J. Chem. Inf. Model., 59, 3879-3888 (2019)

[3] H. Oshima, S. Re, Y. Sugita, J. Chem. Inf. Model, in press (2020)

[4] S. Re, H. Oshima, K. Kasahara, M. Kamiya, Y. Sugita, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 116,

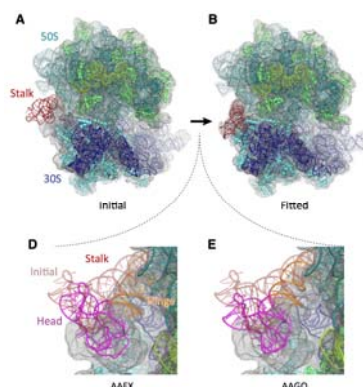
2. 高速クライオ電顕フィッティング法の開発と応用

森 貴治 Takaharu Mori

理化学研究所開拓研究本部 RIKEN Center for Pioneering Research

近年、単粒子解析によるタンパク質の立体構造解析が盛んに行われている。単粒子解析では、クライオ電子顕微鏡を用いて溶液中でのタンパク質粒子の2次元像を撮影し、得られた2次元像を分類、重ね合わせをすることにより、近原子解像度の3次元密度マップを得ることができる。対象とする系がタンパク質複合体の場合、3次元マップから原子構造をモデリングするためには、複合体を形成する個々のタンパク質のX線結晶構造やNMR構造を密度マップに合理的にフィッティングさせる必要がある。このとき、フレキシブル・フィッティング法 [1] がよく用いられ、電顕マップにタンパク質の構造がフィットするように原子にバイアスを加えながら分子動力学(MD)計算を行う。

昨年度、我々は GENESIS に新たにクライオ電顕フレキシブル・フィッティングを導入した [2]。独自の高速並列計算アルゴリズムを用いて実装し、リボソームなどの巨大な生体分子系に対する効率の良いモデリングを実現している。全原子モデルだけでなく粗視化モデルやGBSAモデルなどの陰的溶媒モデルを利用したフレキシブル・フィッティングが可能で、特に水分子を露に含めた全原子モデルでは、GPUを用いて計算を加速できる。本セッションでは、GENESISを用いたフレキシブル・フィッティング計算を実演する。



[1] F. Tama, O. Miyashita, and C. L. Brooks, III, *J. Mol. Biol.* 337, 985-999 (2004).

[2] T. Mori, M. Kulik, O. Miyashita, J. Jung, F. Tama, and Y. Sugita, *Structure*, 27, 161-174 (2019).