

生体分子シミュレーションラボ

(Biomolecular Simulation Lab.)

研究項目：分子シミュレーションによる生体分子の機能発現メカニズムの研究

研究期間：平成9年度～13年度

1. 当該研究の背景

本課題は、生体高分子化合物、つまりタンパク質やDNAに関して、理論物理学の立場から、その構造—物性—機能の相関を解明することを目的としている。そのために、分子動力学法(MD)をはじめとする計算化学的手法を用い、必要に応じてソフトウェアを開発する。開発したソフトウェアは公開する。

生命を構成する分子、つまり、タンパク質や核酸の構造・機能・物性相関の物理学的解明は、分子生物学の最前線であり、また医薬設計やタンパク質工学の基礎技術として重要視されている。生体高分子のような複雑系を理論的に扱うことは、一般に難しい。だが、電子計算機の発達に助けられて、MDが生体分子の理論的研究に用いられるようになった。

MDとは、ある分子系を構成するそれぞれの原子について、古典力学(あるいは量子力学)に基づいた運動方程式を逐時的に解くことで、その分子系の動的構造や物性値を計算する方法である。MD法は1950年代に開発されたが、タンパク質への応用は1977年が最初、核酸は1980年代に入ってからである。

生体高分子は、構造にあまり規則性がない、複雑で巨大な化合物である。しかも、生体中では水に溶けて存在している。よって、その挙動のリアリスティックなシミュレーションは、莫大な数の原子のMD計算が必要になる。そのため、最も計算時間がかかるクーロン力の計算は、 10\AA 内外で切断してしまうことが多かった(これを「カットオフ」と呼ぶ)。しかし、1990年代に入って、クーロン力の計算法も含めて、MDのアルゴリズムの高速化、高精度化の動きが高まってきた。また、高速な並列計算機の台頭もあった。さらに日本国内では、1989年に重力多体問題専用計算機GRAPE (GRAVity piPE)が東京大学で開発され天文学のシミュレーションを強力に押し進めたが、これをMDでのクーロン力の計算に応用しようという動きも始まった(MD-GRAPE)。

このように、生体分子のMDの高精度化、高速化への要請が高まっていったが、日本にはライセンスフリーの生体分子用MDパッケージは当時なかった。いくつか流通していた海外製のパッケージは、ソースコードの解読が難しく、また、新しい機能を追加しても、ライセンスを押さえられているため、自由に配布することは不可能だった。そのような状況の中で、新しい生体分子用ソフトが必要になり、古明地が開発したのがPEACH(Program for Energetic Analysis of bioCHemical molecules)である。本課題開始以前にPEACH ver. 1(1995)が完成し、GRAPEと組み合わせ、高精度なMD計算が可能になった(PEACH-GRAPEシステム)。

2. これまでの研究経過と現状

2.1 PEACH-GRAPEシステムによる生体高分子の解析

上述の如く、課題開始前に、高速MDシミュレーターPEACH-GRAPEシステムが完成したので、このシステムを利用して、以下の生体高分子の解析を行った。

(1) Hinリコンビナーゼ：DNA複合体

この分子複合体は、タンパク質の断片とDNAが会合したものであり、タンパク質による遺伝子認識のモデル系として解析した。DNAのような核酸が絡む分子系では、クーロン力の正確な取り扱いが重要になるため、PEACH-GRAPEシステムの有効性が発揮される系である。

複合体、DNA、ペプチド、それぞれについて、独立にMD計算を行い、結果を比較した。すると、タンパク質・核酸ともに、認識によりコンフォメーションを大きく変えることが分かった。これは、生物学の分野での「induced-fitメカニズム」を支持している。

(2) Trp リプレッサー：DNA複合体

東京理科大学山登一郎教授との共同研究である。

この分子系もタンパク質・核酸複合体の一種だが、前述のHin複合体に較べて分子量が大きく、氷を取り入れた場合、4万原子近くに達する。これは、タンパク質・核酸複合体のMD計算としては最大規模に属する。だが、PEACH-GRAPEシステムを利用することにより、このような巨大系も、安定にシミュレーションすることができた。計算結果は、X線結晶解析で示された水素結合が、溶液中でも安定に存在できることを示している。特に、氷を介した水素結合がタンパク質の核酸認識に重要であることを示唆した。

(3) リゾチーム

近年、X線結晶解析で高精度のデータが取れるようになり、それにともなって、リゾチームの異方性温度因子、つまり、ゆらぎの方向を実験で出せるようになった。そこで、MDでも同様に異方性ゆらぎを計算し、X線の結果とどれだけ合うか比較した。だが、結果はほとんど一致しなかった。X線での結晶条件とMDでの溶液条件がかなり違うこと、外部運動の有無の違いを生むこと、時間領域が違うこと、などが、不一致の原因と考えられる。

2.2 PEACHの汎用化、パッケージ化

PEACH-GRAPEシステムを用いて研究をすすめるかたわら、以下のように、PEACHの汎用性を高め、パッケージ化を押し進めた。

1997 PEACH ver. 2 MD-GRAPEおよび汎用UNIX機対応 (単一CPUのみ)

1998 グラフィックソフトMOSBY(上野)にPEACHの結果表示機能追加。

2000 PEACH ver. 3 MD-GRAPEおよび汎用UNIX機対応 (MPIにより並列機でも使用可能)

Ver. 2ではMD-GRAPEを持たなくても、通常のワークステーションでPEACHを使うことができるように改良した。一方、上野が開発したグラフィックスソフトMOSBYにPEACH対応機能を付け加えることで、アニメーション表示などが可能になった。さらに、Ver. 3ではMPIを用いた並列計算も可能になった。その間、マニュアル類も徐々に整備していき、現在、英文ドキュメント、実践マニュアル、方法論の解説、の三つが完成、利用されている。

以下、PEACHの特長をまとめておく。

(1) Fortran90によって書かれた、構造化されたプログラムである。

従来の生体分子用のMDパッケージはFORTRAN 77をベースに書かれており、もはや時代遅れになったプログラミング技法を多用している結果、読みにくく、改良を加えるのが難しいものが多い。しかし、PEACHはF90の新しいプログラミング技法を取捨選択してよいものを取り入れている。読みやすく、開発者以外の者でも改良が容易なのが長所である。また、大学や企業においての、MDプログラムの教材としても適している。

(2) 新しいMD技法を取り入れている。

他の生体分子のMDパッケージに較べて、新しいMD技法を積極的に取り入れている。たとえば、温度一定アルゴリズムは、一番信頼性が高いエネルギーのアルゴリズムを採用している。また、系に余計な束縛を加えずに高精度のまま高速化ができるように、多時間刻み幅法を、他のパッケージに先駆けて採り入れた。クーロン力に関しては、カットオフ法は使用せず、正確に計算することを前提とした構成になっている。これらの結果、PEACHを用いた場合、物理学的信頼性の高い結果が得られることが示されている。

(3) 一般の計算機、並列計算機、専用計算機いずれでも利用可能。

既述のように、PEACHは当初、専用計算機MD-GRAPE用として開発されたが、その後、一般のUNIX機、さらに並列計算機でも使用できるように拡張された。そのため、さまざまな計算環境を持つユーザに対応できる。

(4) ソースコードすべてのライセンスを持っている。

PEACHプログラムは、すべて工技院で開発された。現在、PEACHのソースコード、デモファイル、マニュアル類は、以下のページで公開している。
<http://www.etl.go.jp/komeiji/>

3. 経済社会への波及効果、貢献

1.2で述べたように、当ラボは、ソフトウェアPEACHの開発、改良、応用を中心に、研究を行って来た。現時点までに、PEACHは以下の機関に配布され、研究用ある

いは教育用として利用されている。

工業技術院(融合研,生命研,電総研,東北研),東京理科大学,北海道教育大学,東京工業大学,名古屋大学,大阪府立大学,長岡科学技術大学,大分大学,東京農工大,北陸先端大学,筑波大学,電気通信大学,レイジアナ州立大学,ヨゼフ・フーリエ大学,パンジャブ大学,画像技研,富士総合研究所,日本IBM,塩野義製薬,山之内製薬。

PEACHは以下のような分野で,社会に貢献している。

(1) 基礎および応用生命科学への貢献

PEACHは,現実の生体高分子の解析に利用されており,今後ともこの方面で利用されることが期待される。

(2) MD法の開発への貢献

新しい方法の導入が容易であるのがPEACHの特長であるため,並列化アルゴリズムなどの方法論の開発に従事する研究者の研究材料として使用されている。

(3) 教育用ソフトとして貢献

PEACHはソースが公開されており,また,新しいアルゴリズムが平易にプログラムされているため,大学院生などの教育用としていくつかの大学で利用されている。また,PEACHのマニュアル類は,生体分子のMDの数少ない解説書として評価されており,ソースプログラムとは独立に,大学や民間企業で利用されている。

4. 今後の研究展開の方向

以上,ソフトウェアPEACHを中心に,当ラボの実績を記述した。

独法化後は,細胞分子工学領域にて研究活動を続ける予定である。今までは,方法論やソフトウェア開発にかなりの重点を置いて来た。これは,これからも変わらないが,生物系の領域に移行するにともない,生物物理学的問題の解明に一層の重きをおきたい。従来,PEACHは古典MD法しか扱っていなかったが,今後は,量子MD法を導入することで,生体反応機構の解析を進めていくことを計画している。

以下のような生体反応を研究対象として検討している。

- (1) 分子認識: タンパク質やRNAは,ある基質を認識することで反応を開始する。分子認識自体は,古典MDでだいたいは記述できるが,電荷を帯びた分子同士の場合,大幅な分極が起こる可能性がある。その場合は,量子力学的扱いが必要となる。
- (2) 酵素反応: タンパク質,あるいはRNAが物質を合成したり分解したりする反応において,プロトンや電子の移動を解明し,反応経路を記述する。
- (3) エネルギー共役機構: 能動輸送,呼吸,光合成,筋肉収縮など(光)化学反応からエネルギーを取り出し,それと共役して仕事をするタンパク質は数多い。このような分子機械としてのタンパク質の機能の,原子レベル,電子レベルでの振る舞いは解明されていない。非常に難しい問題ではあるが,今後の分子シミュレーションの大きな目標であると考えている。

参考文献

- 1) Komeiji, Y., Uebayasi, M., Takata, R., Shimizu, A., Itsukashi, K., Taiji, M. : Fast and accurate molecular dynamics simulation of a protein using a special purpose computer, J. Comp. Chem. 18, 1546-1563 (1997)
- 2) Komeiji, Y., Uebayasi, M. : Molecular Dynamics Simulation of the Hin-Recombinase-DNA Complex, Mol. Simul. 21, 303-324, (1999)
- 3) Komeiji, Y., Uebayasi, M. : Change in conformation by DNA-peptide association: Molecular dynamics of the Hin-recombinase-hixL complex. Biophys. J., 77, 123-138 (1999)

当該研究担当者等

1) ラボ構成員(総数4名)

職員(3名) 羽生義郎(超分子部),上野 豊(知能情報部),山田 亨(量子放射部)

職員以外(1名) 古明地勇人*(融合研,超分子部併任)

2) その他の研究協力者

上林正巳,原田一明(生命工研),長嶋雲兵,寺倉清之(融合研),山登一郎(東京理科大),高橋伸幸(北海道教育大),原口誠,田島澄恵(ベストシステムズ社)

*ラボリーダ