

課題名 (タイトル) :

計算機による結合自由エネルギー評価手法の研究

利用者氏名 :

小松輝久

所属 :

生命システム研究センター 生命モデリングコア 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

タンパク質などの生体高分子の機能は、細胞の代謝や恒常性の維持、集団としての同期、分化といった様々な過程を形作る基礎となっている。これらの機能を低分子薬剤によって阻害することなどを通じた機能の制御を目指し、目的に応じた有益な低分子のデザインを計算機シミュレーションによって探索することが求められている。このためには、結合自由エネルギーの評価手法を開発し、信頼性等の評価を積み重ねていく地道な研究が必要である。

2. 具体的な利用内容、計算方法

前項の目的に向けて、低分子とタンパク質の混合系の計算機シミュレーションを行う環境を構築した。GROMACS ver5 をベースとして、コードの改変を行い、デバッグ等を行った。しかしながら、HOKUSAI の FX100 に対する、GROMACS 対応コードが無く、十分な計算速度がまだ出せなかった。RICC での計算を主に行った。

3. 結果

本年度は、主に GROMACS ver5 を用いたコードの開発を行った。結合自由エネルギー計算について、カットオフスキームの変更などにより、旧バージョンとの整合性が取れないことがあることがわかった。この原因、対策等については、未だ調査、検討中である。また、FX100 上の gromacs では、特定の入力ファイルに対してエラーを出して終了することがあった。このエラーがソフト上の問題に起因するのか、FX100 のコンパイラ等の問題であるのか、不明であるが、これらの入力ファイルは、intel 系のマシンでは、問題なく走ること

が確認されているものである。

タンパク・低分子の結合自由エネルギー計算手法において、低分子とその他の原子間の相互作用を消去していく過程が用いられるが、その際、粒子消去に伴う特異性回避のために、一般にソフトコアポテンシャルが導入される。この発散を取り除くために導入するソフトコアの関数形には、ある程度任意性があるが、ここでは、ソフトコア部分で、よりシンプルな関数形を利用しても同等の結果を得ることを確認した。このソフトコアは、GROMACS 標準のソフトコアに比較して、より反発成分を残した関数形になっており、不要な準安定状態の排除に効く可能性があると期待されるが、この新しい関数形が明確に有利になる状況を確認するまでには至らなかった。

4. まとめ

タンパク質構造のような、非常に大きな自由度を持つ系に対して、十分に信頼に足る自由エネルギー評価手法を確立することは、原子分子というミクロスケールから生体系を研究するうえで、必要且つ重要なステップである。本課題は、大規模計算によって、計算手法の妥当性評価、確立を目指すものである。

5. 今後の計画・展望

FX100 システムにおける GROMACS の高速化を望んでいたが、GROMACS 開発者による FX100 対応コードの開発は進行しなかったため、その利用は難しい状況である。RICC の後継機での利用に期待している。