

課題名 (タイトル) :

結合自由エネルギーの超並列計算

利用者氏名 : 田村 勇之進
所属 : 本所 情報基盤センター

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

計算機上でタンパク質と薬剤分子の親和性を予測し薬剤分子の設計を行うには、結合自由エネルギーを高精度に計算する必要がある。本研究では薬剤のターゲットとなるタンパク質とその阻害剤を題材に選び、結合自由エネルギーを分子動力学 (MD) 法と Bennett Acceptance Ratio (BAR) 法によって計算する。また、Isothermal Titration Calorimetry (ITC) による熱測定結果と比較し、計算結果の妥当性を検討する。精度の高い計算を行うためには長時間の分子動力学シミュレーションを多数行う必要があり、これを現実的な時間で完了させるために RICC を利用する。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本手法では結合自由エネルギーを阻害剤の水和自由エネルギーとタンパク質-阻害剤複合体形成の自由エネルギーの差で求める。水和自由エネルギーは、阻害剤が水和した系とその系から阻害剤を段階的に消していった系を作成し、隣接する系間の自由エネルギー差を MD と BAR 法により求め、その和をとることで得られる。BAR 法は 2 つ状態間の自由エネルギー差を状態間の非平衡仕事から求める手法である。同様に複合体形成の自由エネルギーは、水和した複合体の系から阻害剤を段階的に消す計算により求める。高精度な計算のためには中間状態を多数作成し、それぞれの状態間の仕事を長時間サンプリングする必要がある。本研究における計算時間の見積もりによると、以上のような方法で 1 つの阻害剤の結合自由エネルギーを求めるのに 1 コア使用で約 40,000 時間を要する。また、本計算の大部分は多数の独立した MD によって構成されるため並列化を行う必要がなく、多数の CPU コアを効率的に利用できる。MD のソフトウェアは Gromacs を使用する。

3. 結果

阻害剤への力場パラメータの割り当て、複合体の構築、ソフトコアポテンシャルを適用した系の構築、各系の MD のインプットファイル作成など、一連の作業手順を構築し、任意の阻害剤分子に対して計算できるよう自動化した。現在本計算を実行中であり、いくつかの阻害剤については結合自由エネルギーの概算値が得られている。

4. まとめ

タンパク質と薬剤分子の結合自由エネルギー計算について、計算手順の構築と条件検討を終え、現在は本計算を実施中である。

5. 今後の計画・展望

本年度構築した手順により引き続き結合自由エネルギー計算を行う。計算結果と熱測定データを比較し、薬剤分子設計への応用を検討する。

6. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況や、継続して利用する際に行う具体的な内容

現在結合自由エネルギー計算を実施中である。約 10 個の阻害剤については、当初予定したサンプリング時間の 1/3 の計算が完了し、結合自由エネルギーの概算値が求まっている。次年度も引き続き RICC を利用し、現在進行中のサンプリングの継続と、シミュレーションによる実験結果の説明付けを行う。また現在計算している阻害剤以外にも熱測定データが利用できるものがあれば、それらの計算を実施する。

7. 利用研究成果が無かった場合の理由

引き続き計算が必要であるため。