

次世代ナノ生体物質グループ

グループリーダー

分子研 岡崎 進

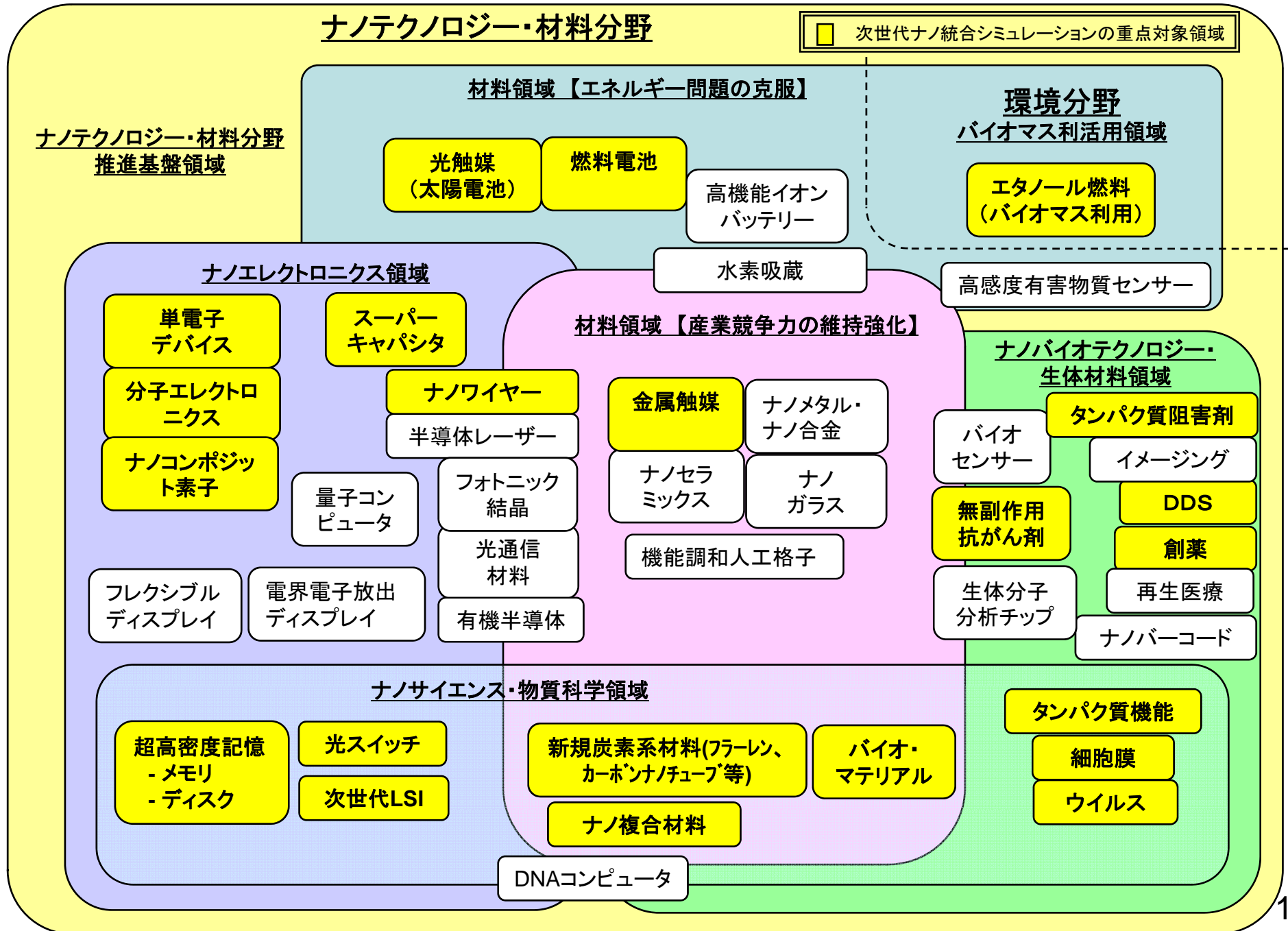
サブリーダー

産総研 北浦和夫
名大院理 岡本祐幸

分担研究代表者

京大国際融合 木下正弘
分子研 平田文男
岡山大院理 田中秀樹
分子研 斉藤真司
金沢大院自然 三浦伸一
京大化研 中原 勝
産総研 三上益弘
東レ 茂本 勇
東大分生研 北尾彰朗

ナノ分野グランドチャレンジの構造化 ~応用分野~



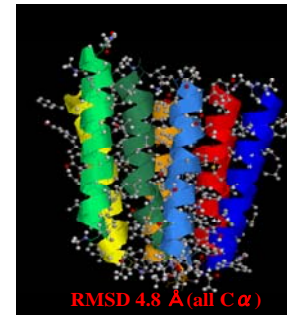
研究概要

タンパク質・複合体

1. タンパク質高度シミュレーション新規方法論
2. イオンチャンネルの分子過程
3. ウイルスの分子科学

細胞膜

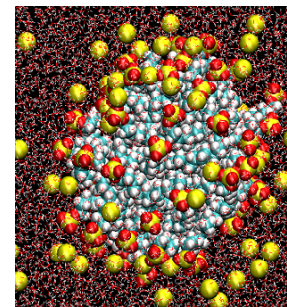
4. 細胞膜の分子科学と膜融合
5. ナノ生体物質輸送(DDSのナノ過程)
6. 新規ナノ生体物質の創生と利用



タンパク質の構造予測



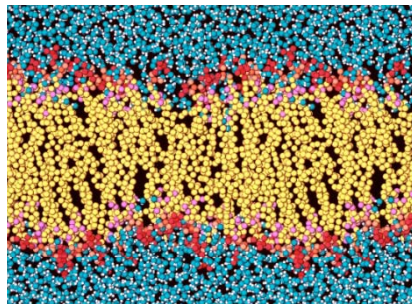
タンパク質の全電子計算



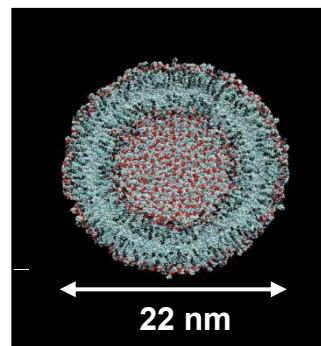
球状ミセル



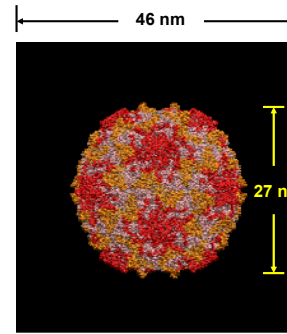
タンパク質複合体



平面脂質膜



リポソーム

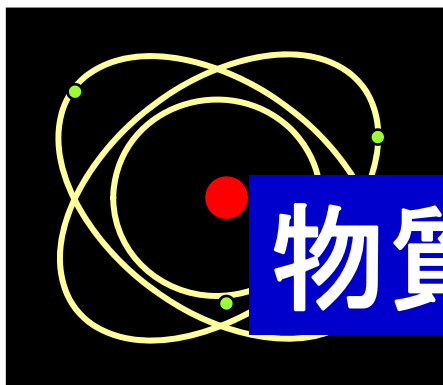


ウイルス

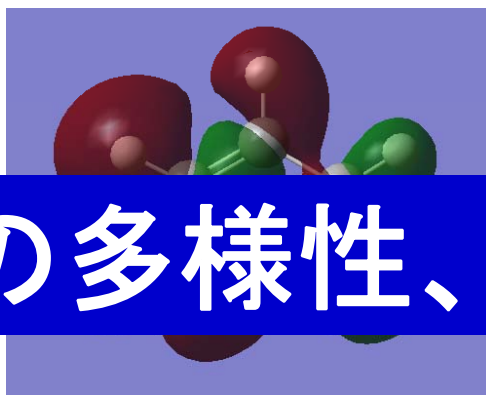


べん毛繊維

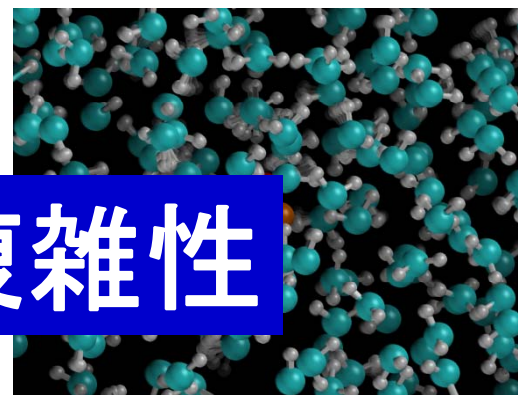
分子ならびに分子集合体の構造と動力学



原子
原子核・電子

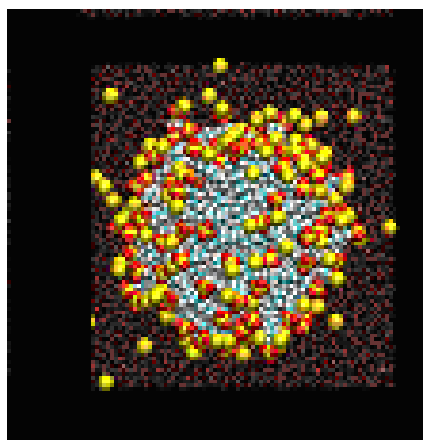


分子
複数の原子

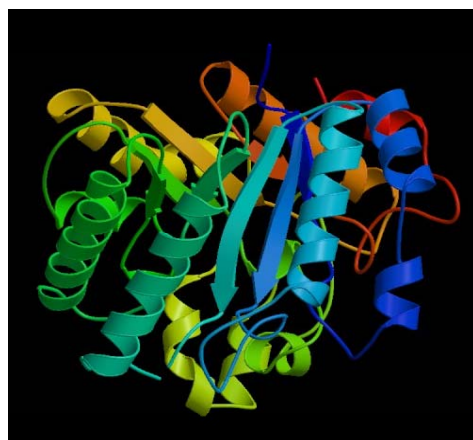


溶媒中の溶質分子

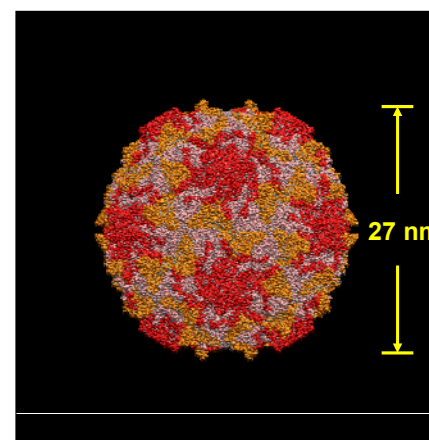
物質の多様性、複雑性



溶媒中の分子集団



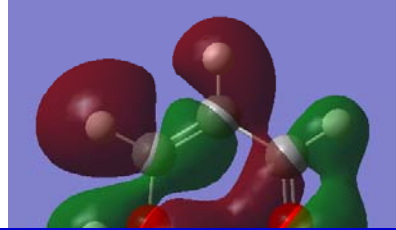
水中の酵素



ウイルスカプシド

分子ならびに分子集合体のシミュレーション

分子の中の電子
化学結合

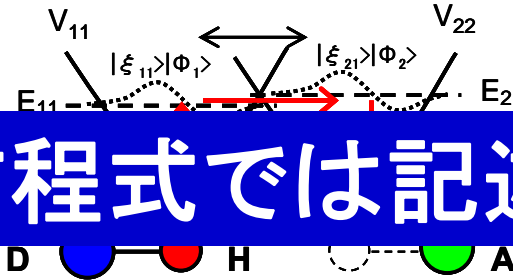


ナノスケール空間における電子のふるまいを、サブオングストロームの分解能で記述する。サブピコメートルサブジュール分解能

量子力学

微視的な基礎方程式から出発

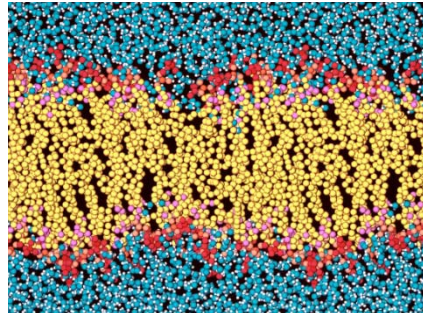
化学反応の追跡



電子状態と原子核の運動をサブピコメートルサブジュール分解能で記述する。原子核の量子化

巨視方程式では記述できない

分子集合体の構造
と動力学



自由エネルギーレベルでの考察
複雑な分子間相互作用

多数分子の運動を、サブオングストローム、フェムト秒の分解能で記述する。サブジュールのエネルギー分解能

基礎方程式からの出発と近似

複雑多体系

定常状態の
電子を取り扱う

分子

HF, DFT, MP2, DC-MP2, CC, CI, SAC-CI, CAS-SCF, MC-SCF, full CI, MM, ONIOM, FM, relativistic HF, 長距離 HF交換相互作用、非断熱トンネル反応動力学、gradient, population, fragment-charge, レギー密度解析、相

$$H\Psi = E\Psi$$

多様な計算

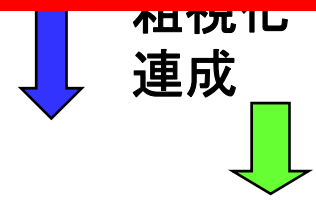
物性量子化学

電子ダイナミクス

大規模な計算

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = E\Psi$$

核の量子化



分子集合体

MD, CMD, MC, hybrid MC, MC MD, レプリカ交換MD, path integral, MQCMD, NEMD, SLLOD, 熱流, 熱力学的積分法, 摂動法, Ewald, GEM, HNC, PY, M-MC、自由エネルギー関数、挿入法、階層シミュレーション、量子古典混合系近似、影響関数

$$F = -k_B T \ln Z$$

原子・分子の運動を取り扱う

次世代スパコン

モンテカルロ法
統計力学

目的と具体的な達成目標

目的

タンパク質、細胞膜、ミセルなど、ライフサイエンス分野との融合領域において、特に**ナノスケール**の生体物質に発現する特有の現象・特性を解明し、予測することのできる計算科学の理論・方法論を確立する。

ナノスケールの生体物質に対して、自由エネルギーレベルでの相互作用、自己組織化、また動的な振る舞いをシミュレートできる方法論を確立する。

具体的な達成目標

ナノスケールの生体物質について、原子レベルから、構成する物質全体に至るまで、その動きや構造を現実の状態を踏まえて解析を行う全原子シミュレーション技術を開発する。

例えば、ウイルスの感染、免疫機構解明につながるウイルスとタンパク質、細胞膜との相互作用の解析のための1000万原子系の1 μ 秒の全原子分子動力学シミュレーション

次世代ナノ生体物質

生命体を構成するナノ物質のシミュレーションを可能とする方法論を確立することにより、テーラーメイド医療を目指した次世代生命体シミュレーションのナノ基盤を構築する。

ナノスケールの生体物質の構造や機能を分子レベルで理解するための分子科学、計算科学方法論の確立



ナノ生体物質の複合系であるウイルスの分子プロセスを解析することのできる方法論の確立



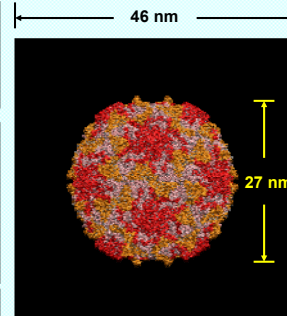
ウイルスカプシドの自由エネルギーレベルでの相互作用、動的なふるまいをシミュレートできる方法論

ウイルスの全原子シミュレーション

分子レベルの安定構造と熱運動
構成タンパク質間の接合構造

熱やpHがウイルスに与える影響
水や空気などの環境とウイルス
化学物質とウイルス構造

細胞膜、タンパク質との相互作用
認識



小児マヒウイルス

ウイルスを分子科学、計算科学の俎上に
将来的には感染機構、免疫機構への展開の可能性
予防法、治療法の開発に寄与

このような研究のためには

ウイルス(溶媒である水も含めると1000万原子系)のグローバルな構造変化、長時間運動を追跡する必要

しかしながら現時点では、分子動力学法を用いても

せいぜいが、10万原子系に対して100ナノ秒の計算、決まった構造の周りの限られた運動が追跡可能なだけ

ボトルネックは

計算機能力が低い、高度に並列化、汎用化した1000万原子系のクーロン相互作用系の実用的な計算方法がない

本グループにおける挑戦的問題解決

大規模系のクーロン相互作用の厳密な評価法の開発や新規アルゴリズムによる完全領域分割化により、次世代スーパーコンピュータの性能をフルに活用

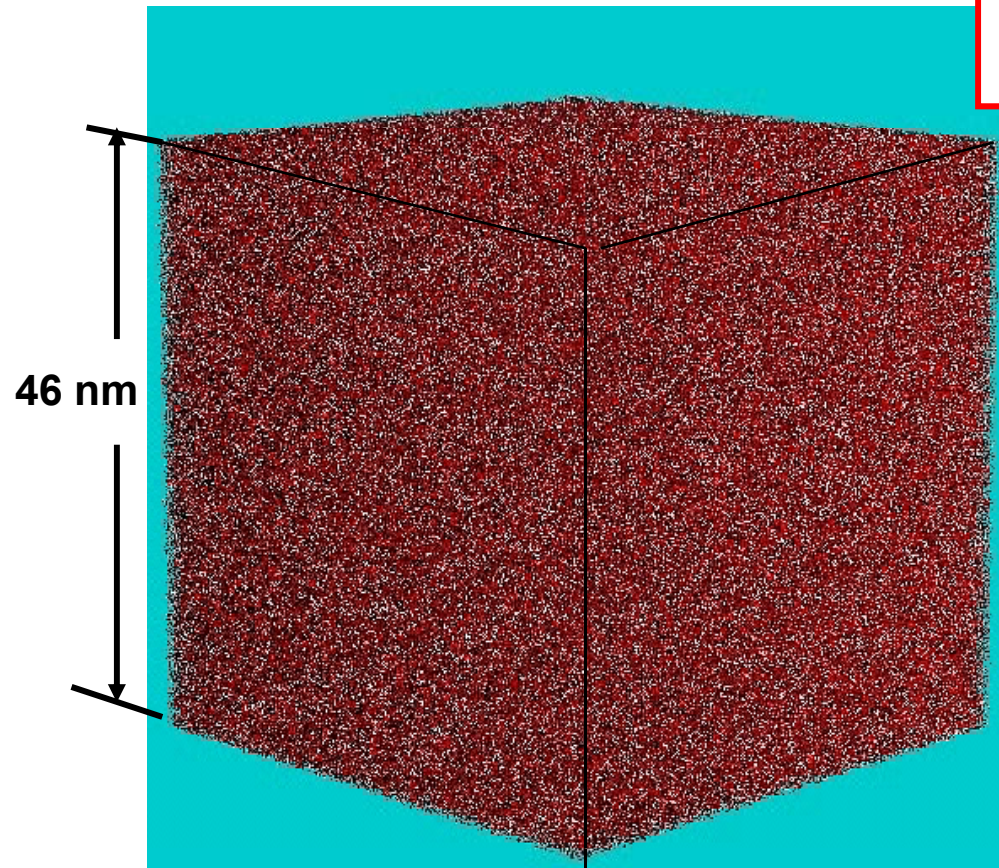
さらには、新規方法論を用いて

RISM法による溶媒効果の評価、エネルギー表示、熱力学的積分法による自由エネルギー計算

これらにより、従来は不可能であった

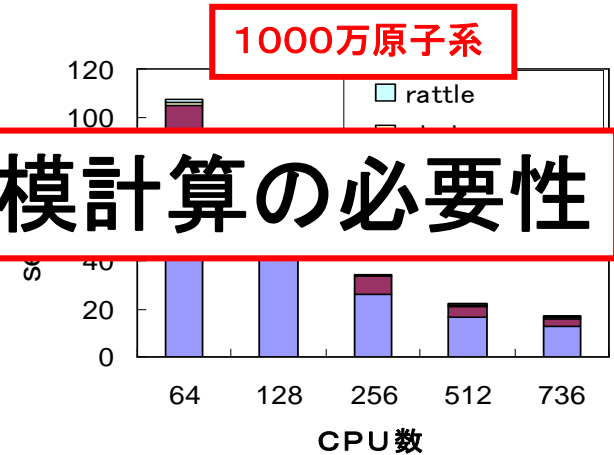
1000万原子系に対するマイクロ秒の計算により、自由エネルギーレベルでの相互作用、動的なふるまいの解析を実現

1000万原子系のMD計算

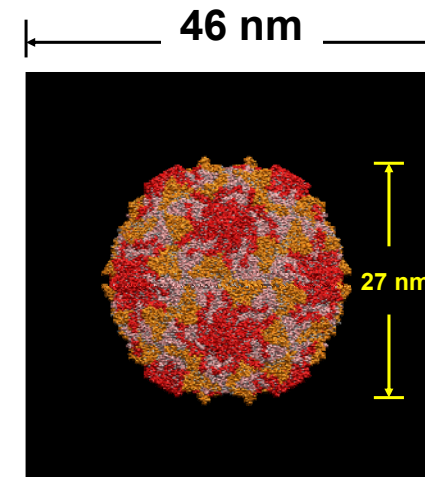


グリッド可視化 (情報研)

大規模計算の必要性



800並列 1 step / 20 s



ポリオウイルス

タンパク質、細胞膜の高度なシミュレーション

多様性への対応の必要性

・相互作用の高精度計算	FMO、MP2	北浦、永瀬
・サンプリングの効率化	拡張アンサンブル	岡本
・溶媒効果	積分方程式	平田、木下
・自由エネルギー	熱力学積分法	岡崎
	エネルギー表示	中原、松林
	摂動法	
	insertion overlapping	三上
・量子効果	核の量子化	三浦、岡崎
・分極モデル	電荷可変MD	茂本

統合ソフトウェアの階層性

表示ソフト

可視化ソフト、……

連携ツール

GIANT、IGNITION

解析ソフト

電場、RDF、輸送係数、……

粗結合 → 密結合

機能拡張ソフト

レプリカ交換法、熱力学的積分法、
エネルギー表示法、核の量子化、……

中核アプリケーション

MO, MD, RISM, ……



ペタフロップスでの大規模高速計算、共通基盤

ナノ分野グランドチャレンジ課題

次世代ナノ情報機能・材料

次世代ナノ生体物質

次世代エネルギー



次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェア

連携ツール
GIANT, IGNITION

- ・ナノ分野グランドチャレンジをカバー
- ・ナノ分野計算科学の学術基盤の形成
- ・電子・原子・分子から出発した最先端の理論・方法論
- ・高度並列化アルゴリズム、ソフトウェア
- ・任意のソフトの任意な結合・連成

フェイズ・フィールド法

量子非線形応答

熱力学的積分法

自由エネルギー

化学反応

量子伝導

強相関効果

量子古典混合近似

エネルギー表示法

フラグメントMO法

非平衡状態

経路積分法

自己組織化

粗視化モデル

非断熱遷移

オーダーN

量子モンテカルロ法

拡張アンサンブル法

分子認識

励起状態

密度汎関数法

厳密対角化法

モンテカルロ法

溶媒効果

相対論的CI計算

実空間第一原理
ナノ物質シミュレータ

動的密度行列
繰り込み群法

高並列
汎用分子動力学
シミュレーションソフト

RISM/3D-RISM

高速量子化学
計算ソフト

中核アプリケーション

方法論開発・超並列化によりペタフロップス級性能を実現

中核アプリケーションの開発

中核アプリケーション名	開発者	概要
高並列汎用分子動力学シミュレーションソフト (modylas)	岡崎 進	任意の分子集合体に対する高並列汎用 分子動力学 シミュレーションソフト。長距離力を含めてナノ分野、バイオ分野における分子動力学計算に必要な計算手法のほとんどを備えている。IGNITIONと連携。1000万原子系の巨大システムや自由エネルギー計算にも対応している。
高速量子化学計算ソフト	永瀬 茂 北浦和夫	電子状態を正しく記述するための電子相関を取り組んだ大規模量子化学並列計算を精度高く高速に実行できるようにする。超巨大分子の量子化学計算を実現するために、 FMO法 の高速並列化と分子力学との融合法を開発する。

高並列汎用分子動力学計算ソフトウェア

● 長距離相互作用

- ・ Ewald, PME, FMM

● アンサンブル

- ・ NVE, NVT, NPT (Andersen)、NPT (Parrinello-Rahman)

● 拘束の動力学

- ・ SHAKE/ROLL, RATTLE/ROLL

● 時間発展

- ・ RESPA

● 完全領域分割化前の並列性能

- ・ PME法 : 100万原子 2秒/ステップ 3TFlops
- ・ Tree法 : 1000万原子 20秒/ステップ 5TFlops

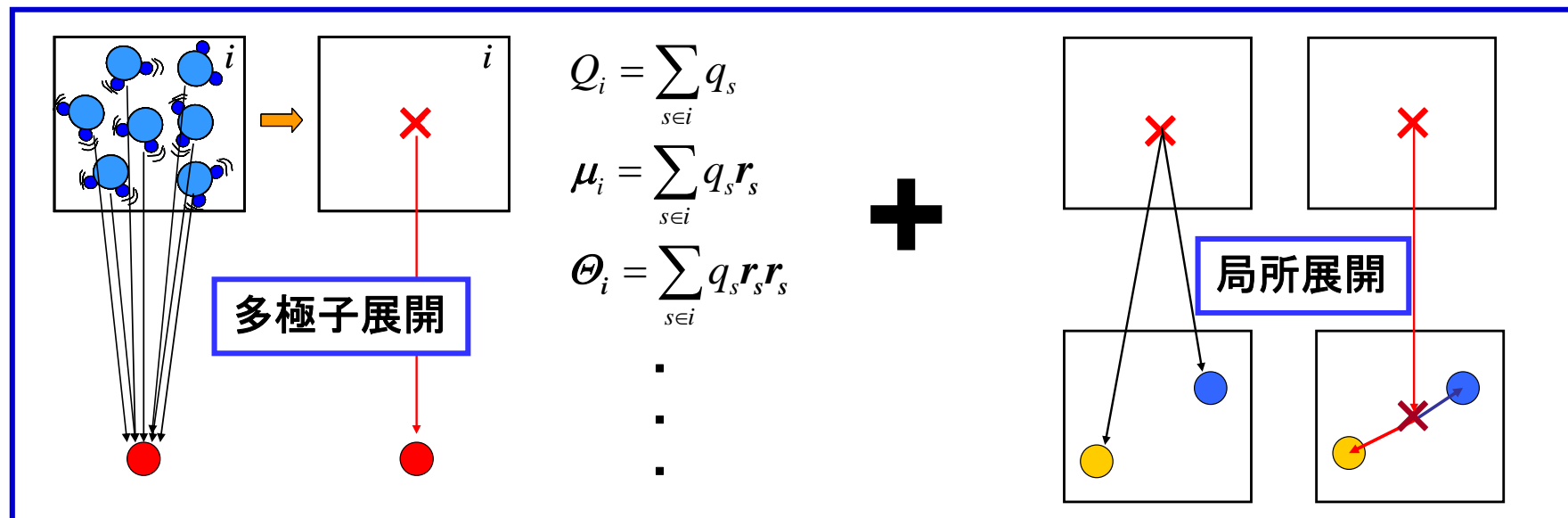
中核アプリケーションの開発

高並列汎用分子動力学シミュレーションソフト modylas

- 超並列化
 - ・完全領域分割化
 - ・多階層分割
- 長距離相互作用
 - ・多極子展開+局所展開
 - ・周期境界条件

周期境界条件下でクーロン相互作用する
1000万原子系

	直接計算	4次の展開	8次の展開
E	193.6764094	<u>193.7108453</u>	<u>193.6762809</u>
Fx	-143.7394333	<u>-143.7342751</u>	<u>-143.7394788</u>
Fy	146.0905663	<u>146.1713584</u>	<u>146.0904805</u>
Fz	88.5214983	<u>88.5136255</u>	<u>88.5214828</u>
		3~4桁	5~6桁



IGNITION

初期入力データの生成

PDBデータベース
(タンパク質、DNA等)

水素原子、S-S結合の自動指定、手動指定
N末端、C末端、イオン等の指定

原子名を力場内での原子種名に自動変換
結合情報の自動生成

タンパク質、DNAへの
分子の手動並進、回転

リガンド等の配置
水、有機分子、イオン等
溶媒の配置

重なり合いの自動回避

力場パラメータの自動設定

エネルギーの最小化

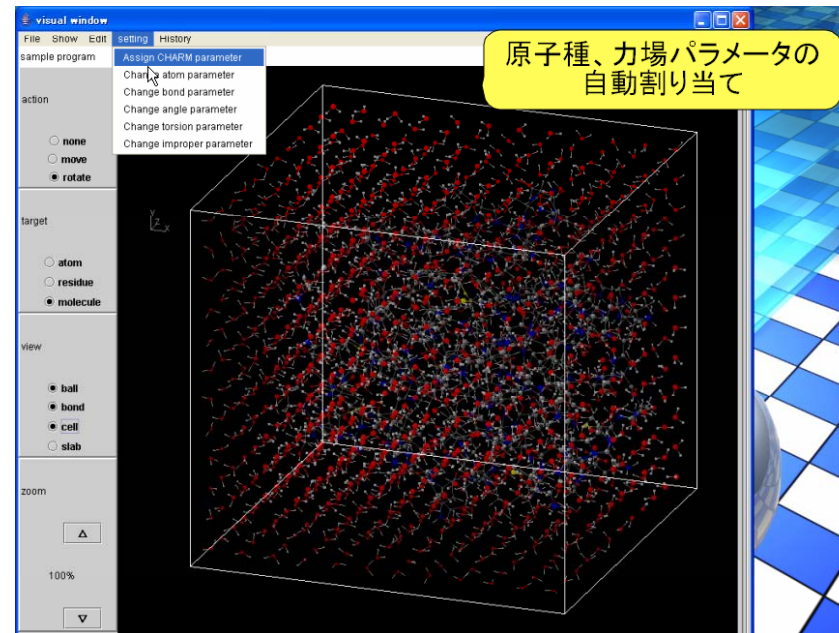
指定した形式、標準データ形式での
入力用ファイルの出力

PDB形式、Mol File形式に従った
任意の分子情報の半自動生成

可視化GUI
力場内での原子種名、結合情報の指定

分子の任意の複製、結合による系の構成

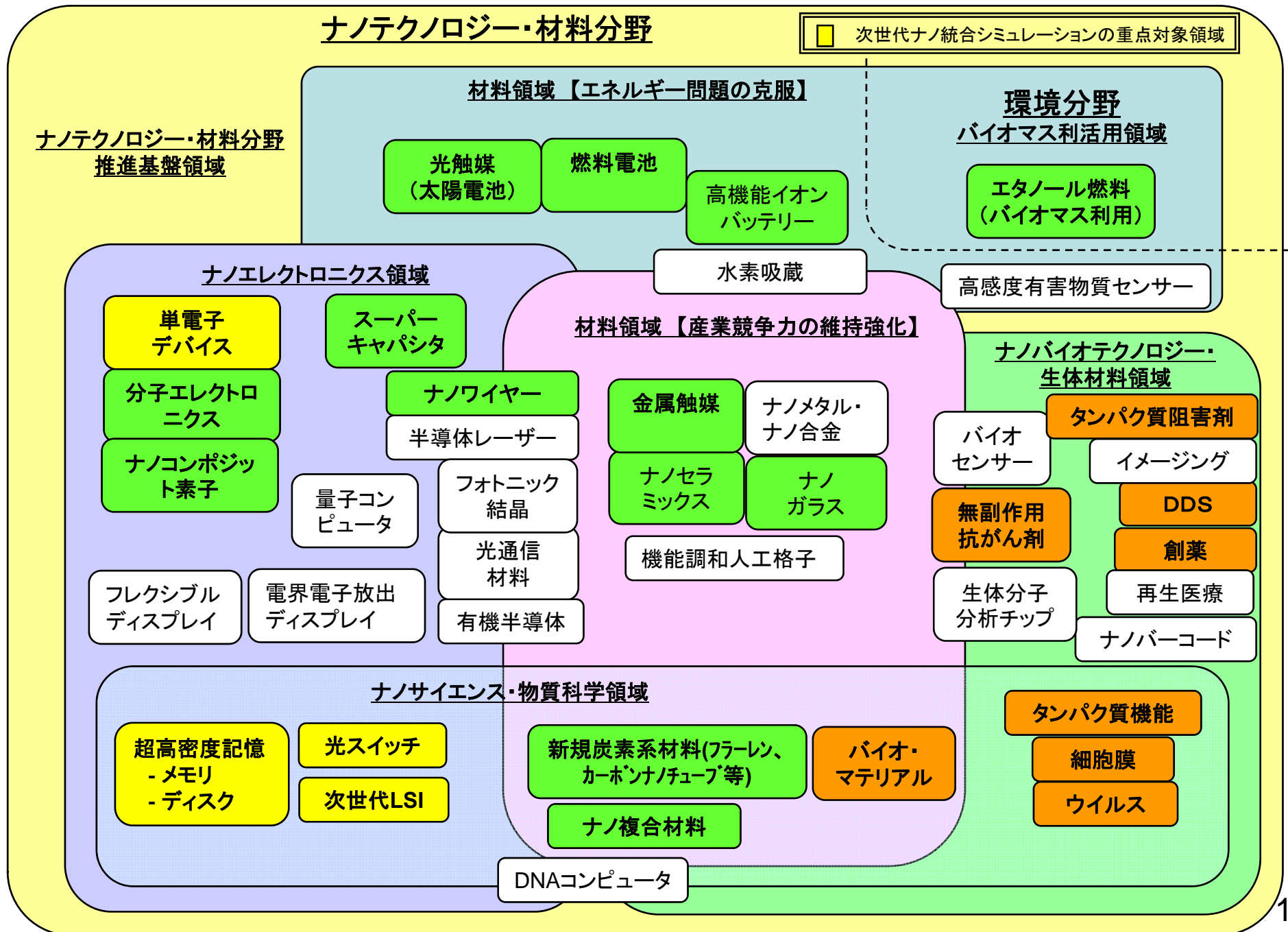
CCSL(ICSD)形式の結晶データベース



デモ

可視化ツールと連動したGUI

ナノ分野グランドチャレンジの構造化 ～応用分野～

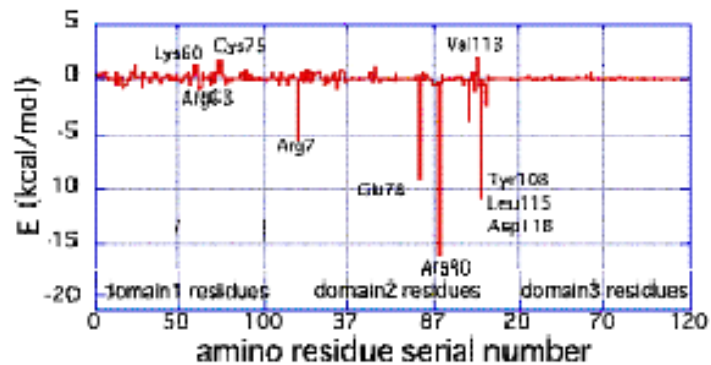


酵素反応の全電子計算

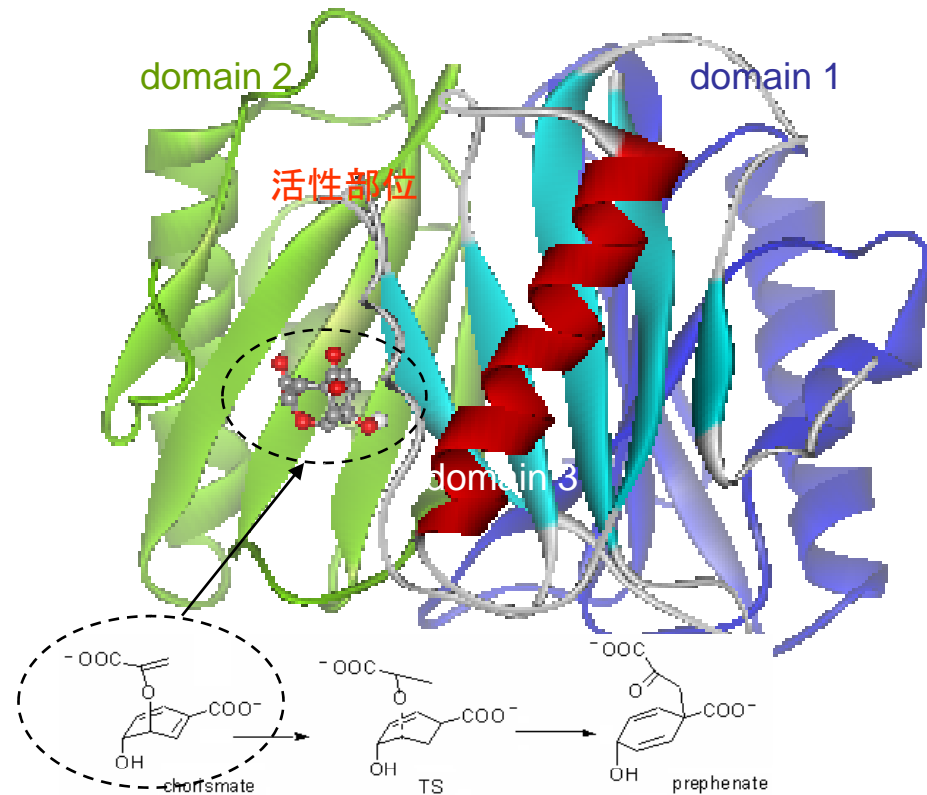
京大・北浦

5600原子系＋溶媒系の 全電子計算 (FMO)

酵素触媒反応の反応機構
反応物、生成物、遷移状態



遷移状態(TS)を安定化するアミノ酸残基



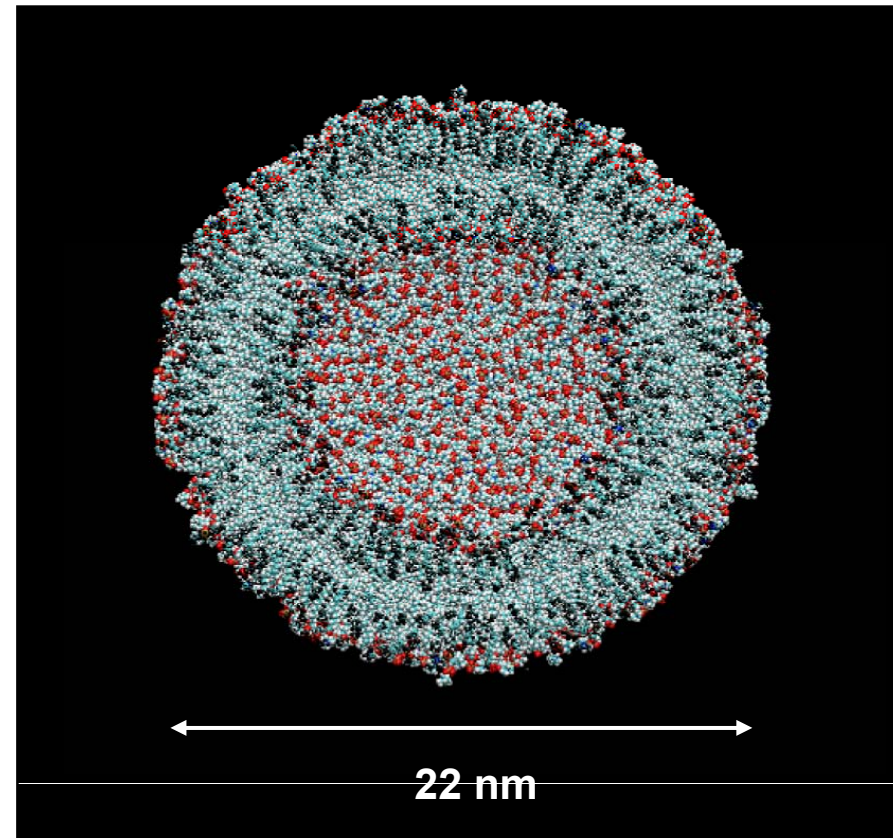
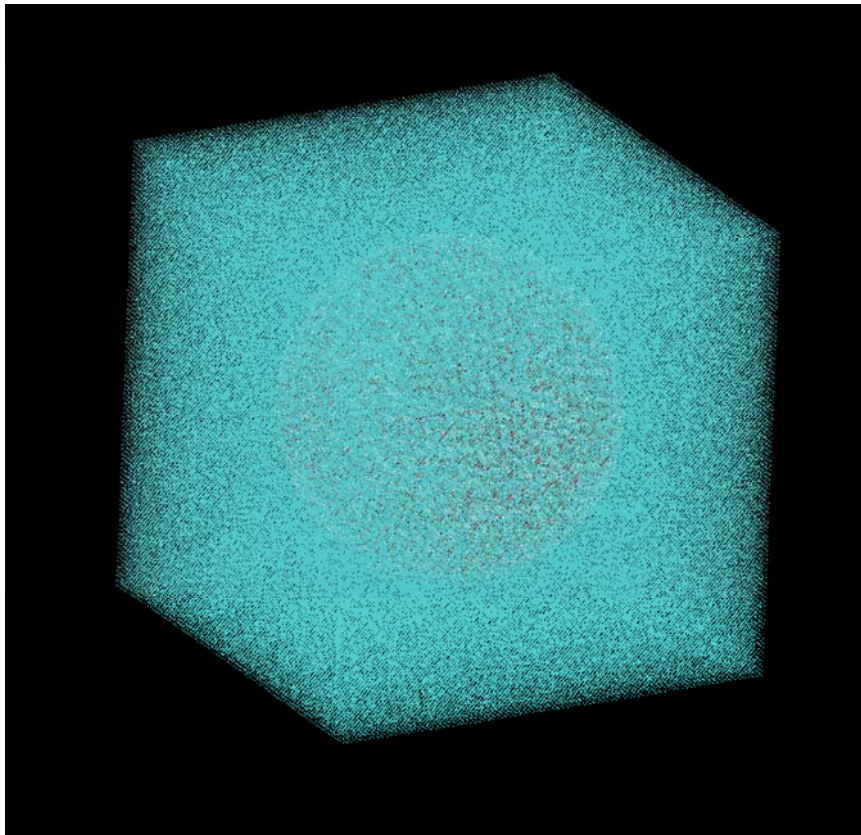
コリスメートミューターゼとその
触媒反応

リポソームの全原子シミュレーション

分子研・岡崎

100万原子系のMD計算

- ・最も単純な細胞モデル
- ・ドラッグデリバリの薬剤担持



次世代生命体、次世代エネルギーとの連携、協力

生命体を構成するナノ物質のシミュレーション
を可能とする方法論の確立

生体物質を物質として理解する ← 分子科学



生命現象の解明、テーラード医療に興味を置いた
次世代生命体シミュレーションのナノ基盤の構築

次世代エネルギー

次世代ナノ生体物質

次世代生命体

酵素反応
薄膜



タンパク質の高度な
シミュレーション方法論
相互作用、溶媒効果
拡張アンサンブル、核の量子化

ウイルスカプシド
リポソーム、ミセル
細胞膜



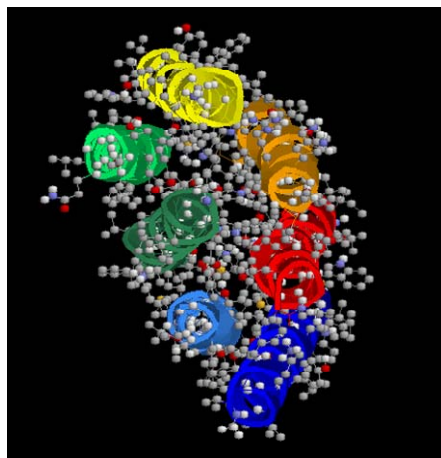
基礎方法論の提供
様々なタンパク質
創薬
生理機能

ウイルスの粗視化
ドラッグデリバリー
細胞スケール

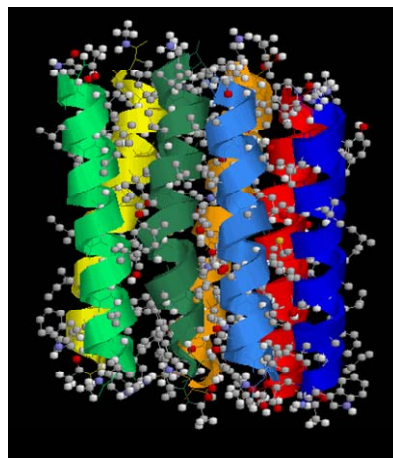
(1) タンパク質高度シミュレーション新規方法論の開発

拡張アンサンブル法

名大・岡本



自然構造

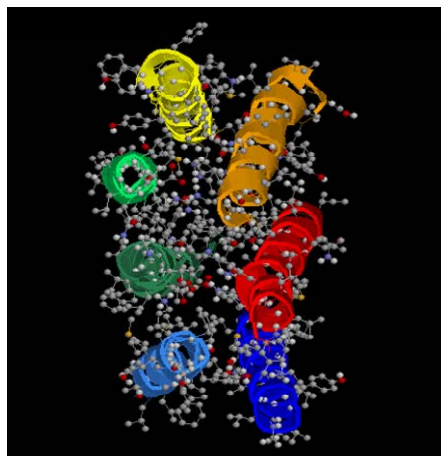


バクテリオロドプシンの
折れたたみ構造

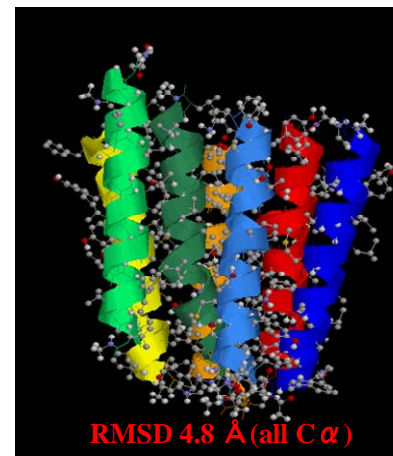


創薬設計へ

リガンド結合の自由エネルギー
計算に拡張アンサンブル法を適用



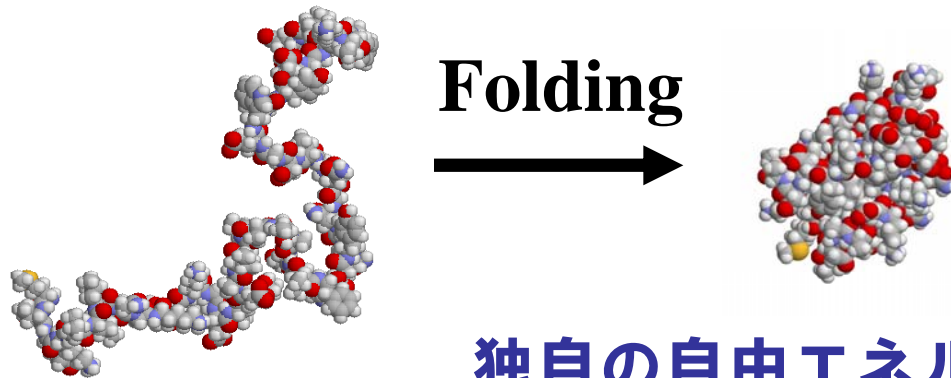
計算 Replica 14



(1) タンパク質高度シミュレーション新規方法論の開発

蛋白質折り畳み機構の分子論的解明

京大・木下

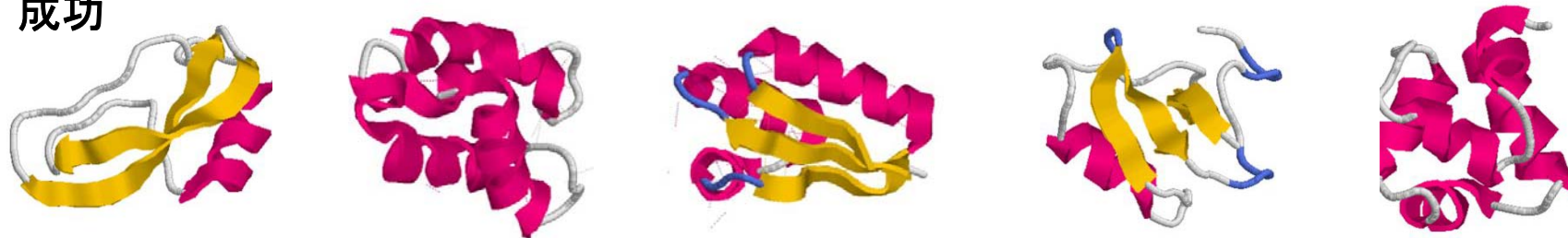


- ・積分方程式論
- ・形態熱力学理論

独自の自由エネルギー関数を構築



- 数多くの候補立体構造の中から、ベストなもの(自由エネルギー関数最低の立体構造)を選び出す強力な方法を開発
- 10種類の蛋白質に対し、約1000通りの立体構造の中から天然構造を射当てることに成功

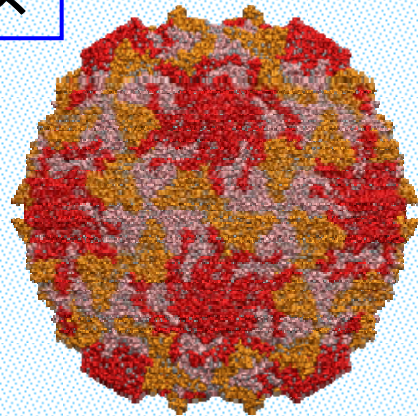


バイオインフォマティクス的手法と統合 ⇒
アミノ酸配列から立体構造を予測できるツールの開発

(3) ウイルスの分子科学
ウイルスの全原子シミュレーション

分子研・岡崎

小児麻痺ウイルス
リンゴ病ウイルス



小児麻痺ウイルスのカプシド
タンパク質でできたウイルスの殻

1000万原子系の分子動力学計算

セル多極子展開法による長距離相互作用の評価

カプシドタンパク質間の接合構造と熱運動、安定性
構造のpH依存性、化学物質との相互作用
環境依存性、脂質膜、タンパク質との相互作用など

1,000万原子系の分子動力学計算

現状

1マイクロ秒に
500年:解析不可能
(5テラフロップス)



完全領域分割化
多階層分割
多極子展開法

次世代スパコン

自由エネルギー
レベルでの長時間ダイ
ナミクスの解析を実現

自由エネルギーレベルでの相互作用、自己組織化、動的な振るまいをシミュレートできる方法論の開発

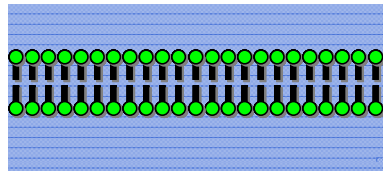
10ペタフロップス級の高性能計算機を用いた大規模シミュレーションにより、
水中のウイルス構造やその動作を解析、ウイルスの感染機構や免疫機構を解明の基礎を確立 18

(4) がん細胞膜の分子科学と膜融合
細胞膜の構造ゆらぎと膜間相互作用

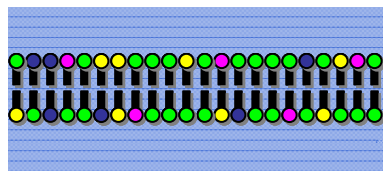
分子研・安藤、吉井、岡崎

(5) ナノ生体物質輸送
ミセル生成とミセルによる物質の取り込み、輸送

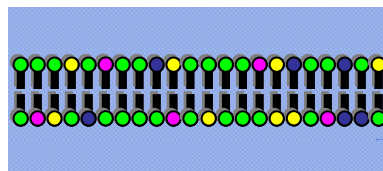
平面膜



純膜 DPPC等

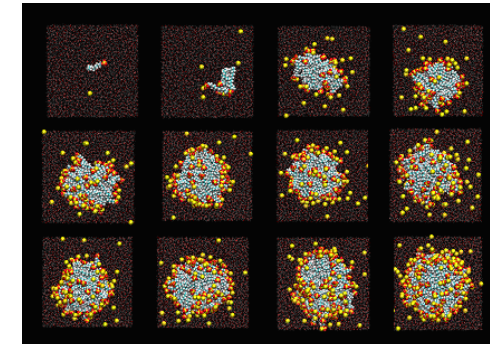
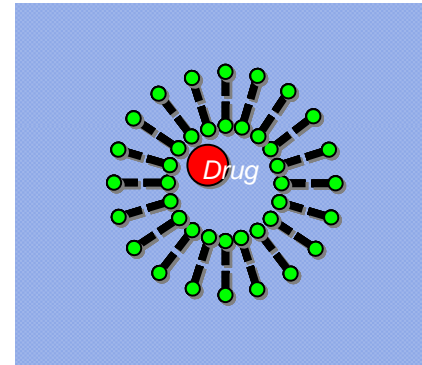


正常細胞膜
・脂質混合系
・コレステロール



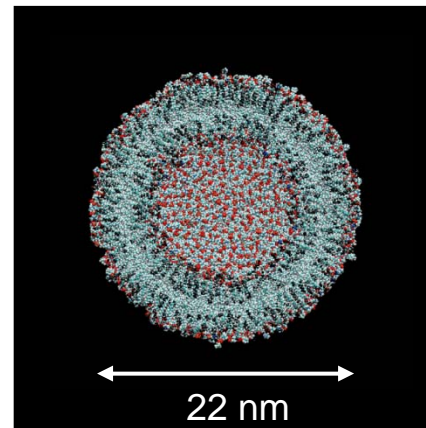
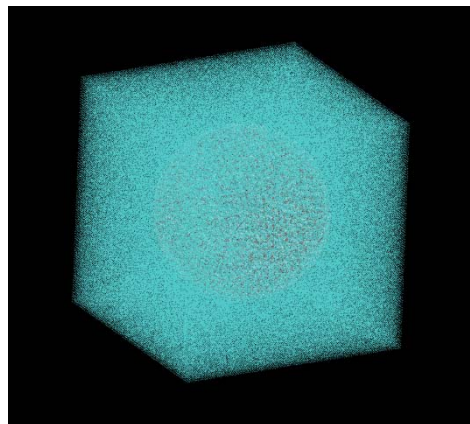
がん細胞膜

リポソーム、ミセルによる薬剤の担持

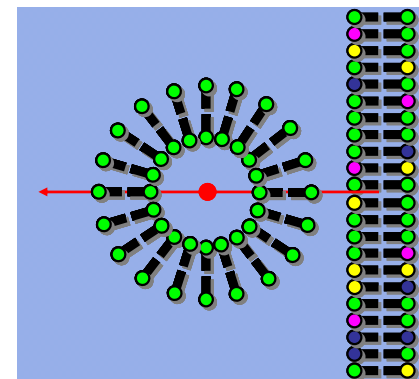


・吸収
・自由エネルギー

リポソーム



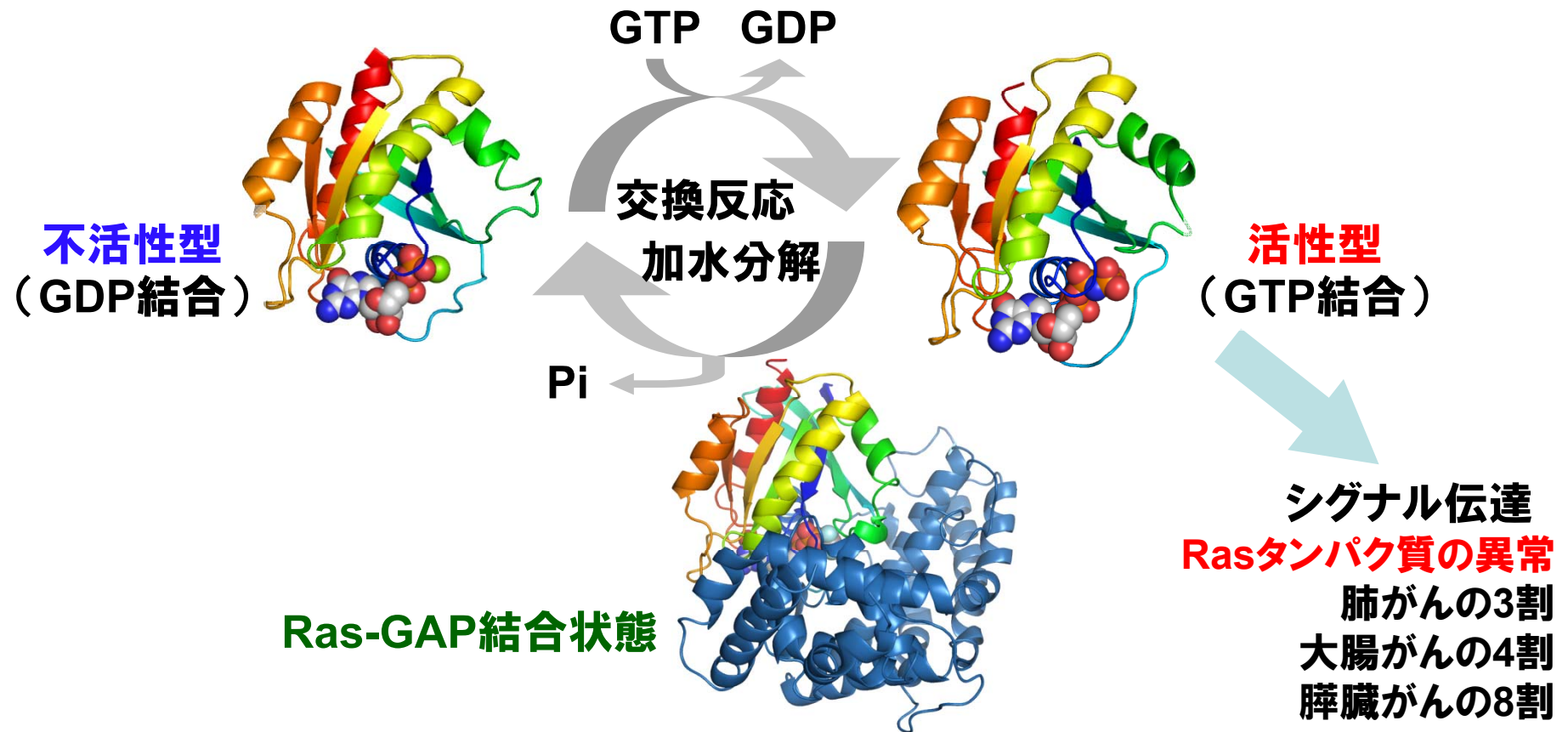
リポソームと細胞膜の相互作用



・膜融合
・自由エネルギー

(4) がん細胞膜の分子科学と膜融合

がん発現にかかわる分子スイッチの分子動力学計算 分子研・斉藤、小林



GAPを考慮した分子動力学計算、電子状態計算を用いた

RasのGTP加水分解反応の解析

加水分解反応がどのように進むのか？

各状態のタンパク質の構造の揺らぎと歪み、

反応領域の水素結合ネットワークの構造の違い、反応中間状態

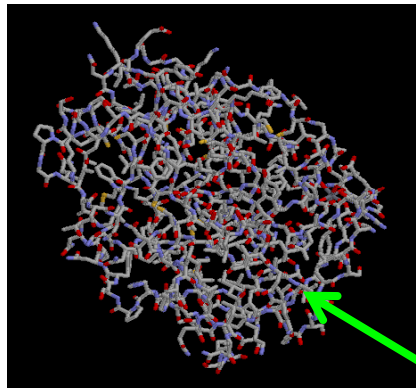
(5) ナノ生体物質輸送

ナノスケール自己組織化構造体への分子結合 京大・中原

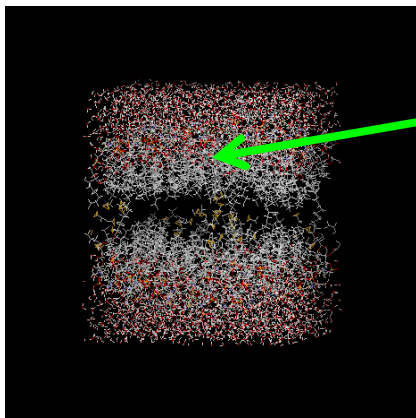
目的: 大規模に並列化された計算機シミュレーションと統計力学理論の結合による**薬物の取り込みの自由エネルギー解析**

特色: 水とミセル・膜・蛋白質を混合溶媒と見る

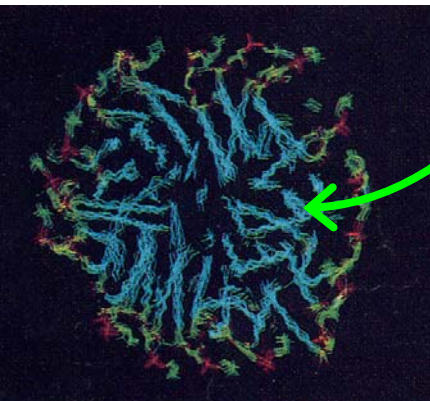
=不均一混合溶媒系への溶媒和としての**統一的取り扱い**



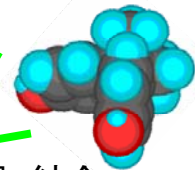
基質結合
(酵素・阻害剤)



膜透過・結合
(麻酔作用)

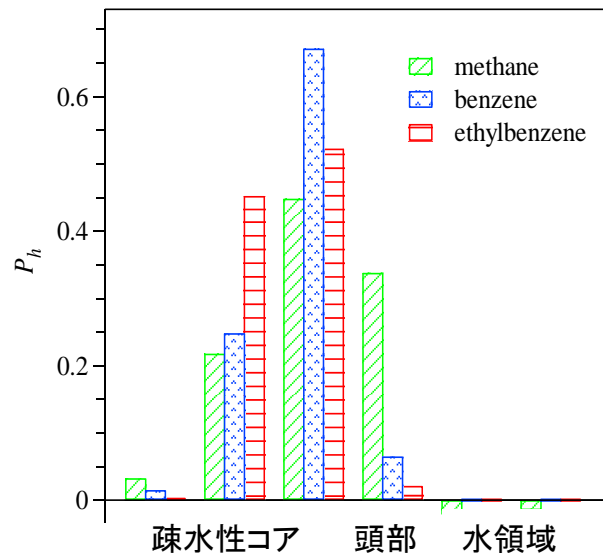


可溶化
(石鹼作用)



自由エネルギー値によるモデル膜内外の定量化 (kcal/mol)

system	nanoscale structure		bulk
	host	water	water
benzene in SDS	-4.6	-0.7	0.7
halothane in DMPC	-4.4	-0.8	0.8



MD計算によるSDSミセルへの薬物結合位置の同定

全原子型分子間相互作用から計算された自由エネルギー値に立脚した可溶化指標への提言

キーとなる分子間相互作用の明確化

【概要】

癌細胞の増殖を防ぐ代表的な薬剤は、細胞膜を透過し細胞質に入った後、核酸と相互作用し、その増殖作用を阻害する。このドラッグデリバリーにおいて、細胞膜 (脂質二重膜) における有機分子の透過機構の解明は重要な課題である。本研究では、大規模な分子動力学シミュレーションによる自由エネルギー計算を行い、この透過機構を解明する。

【主要な成果】

・脂質二重膜 - 水系のように高密度から低密度までの様々な密度領域が存在する非均一系でも高精度に低分子の透過自由エネルギーを計算できる方法 (Widom法とOverlapping法を組み合わせた方法) を開発した。

・本方法を用いてNaCl溶液中の脂質二重層膜を透過する小さな分子 (O_2 , CO , NO , CO_2 , NH_3 , H_2O) の自由エネルギーを求め、NaClの濃度に対する自由エネルギーの変化を解析した。その結果、NaCl濃度が上がるにつれて、疎水性分子 (O_2 , CO , NO , CO_2) はバルク溶液の領域において、排除体積効果により自由エネルギーが増加するが、親水性分子 (H_2O , NH_3) では、どの領域においても変化がないことが分かった。

【応用分野】

- ・ドラッグデリバリーシステム
- ・分子センサー

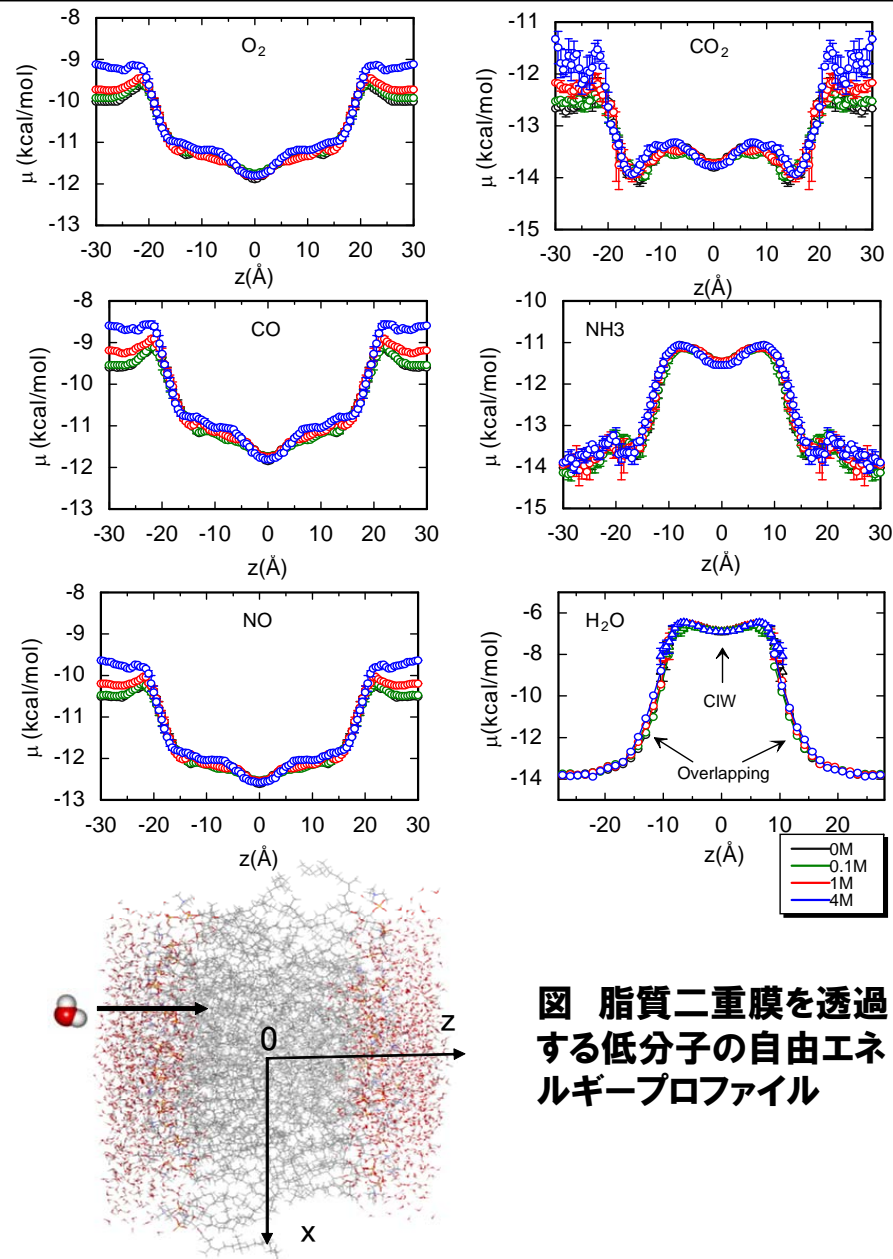


図 脂質二重膜を透過する低分子の自由エネルギープロファイル

(5) ナノ生体物質輸送

電荷可変MDによるポリマー-電解質のナノ構造形成 東レ・茂本

電荷の運動方程式 (部分)

$$\dot{Q}_i = v_{Q_i}$$

$$\dot{v}_{Q_i} = -\frac{1}{m_{Q_i}} (\chi_i - \langle \chi_i \rangle) - v_{Q_{\xi_1}} v_{Q_i}$$

m_{Q_i} ← 電荷の仮想質量

$$\dot{\xi}_{Q_j} = v_{Q_{\xi_j}} \leftarrow \text{電荷の仮想熱浴}$$

$$\dot{v}_{Q_{\xi_1}} = \frac{1}{M_{Q_{\xi_1}}} \left\{ \sum_{i=1}^N m_{Q_i} v_{Q_i}^2 - Nk_B T \right\} - v_{Q_{\xi_2}} v_{Q_{\xi_1}}$$

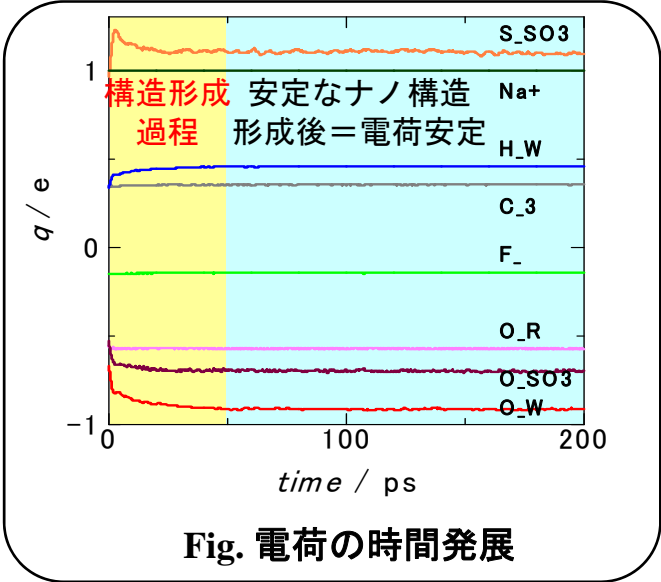


Fig. 電荷の時間発展

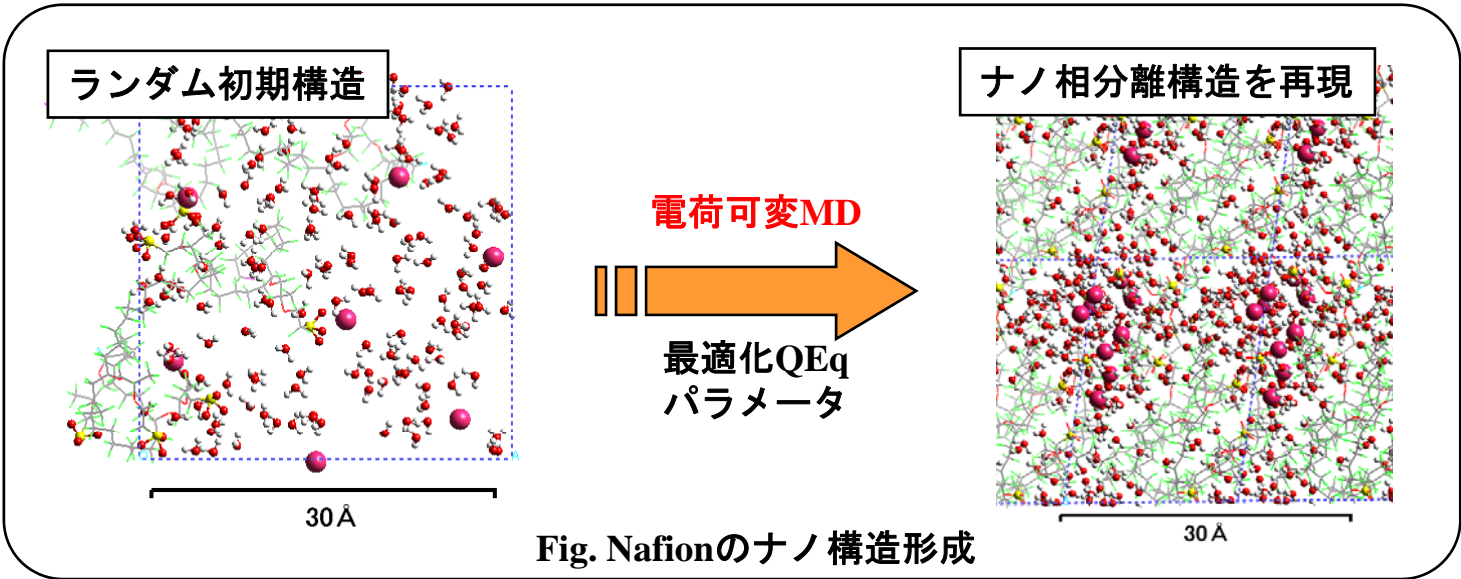


Fig. Nafionのナノ構造形成

(6) 新規ナノ生体物質の創生と利用

既知ナノ生体物質の機能メカニズム解明

東大・北尾

細菌べん毛系

べん毛繊維の超らせん構造多型メカニズムの解明

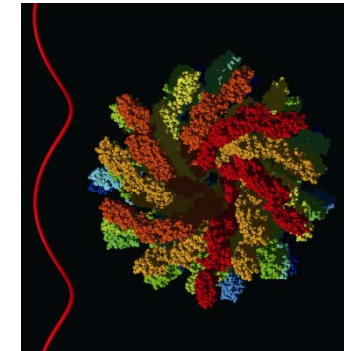
240万原子 20ns (Kitao et al. *PNAS*, 2006)

べん毛フックの分子ユニバーサルジョイントメカニズム研究

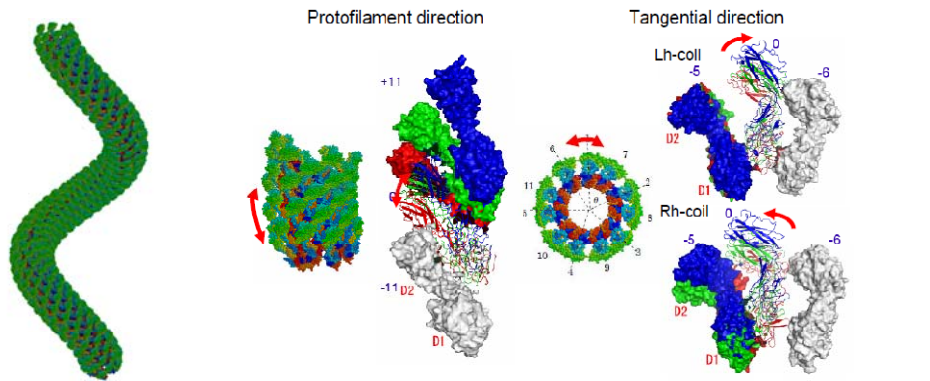
200万原子 数ns (Furuta et al. *J Struct Biol*, 2007)

べん毛輸送装置の機能研究

>20万原子 数百ns

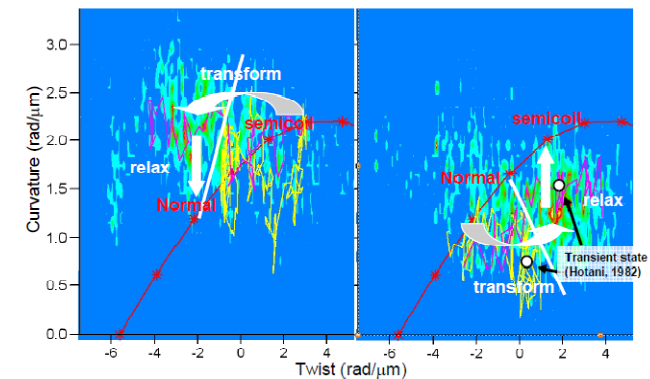


べん毛繊維



べん毛ポリフック

Gap Compression/Extension Mechanism (べん毛フック)



Transform and Relax Mechanism (べん毛繊維)

T4ファージ

感染初期過程のgp5細胞貫通シミュレーション

>100万原子 数十ns

次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(俯瞰図)

次世代ナノ情報機能・材料

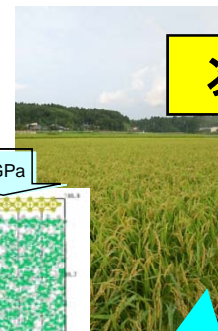
非線形光学素子
ナノ量子デバイス
スピエレクトロニクス
超高密度記録デバイス
複合電子デバイス



医療・創薬・DDS

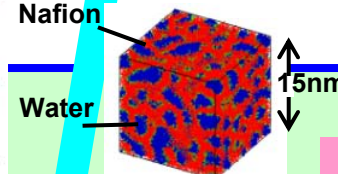
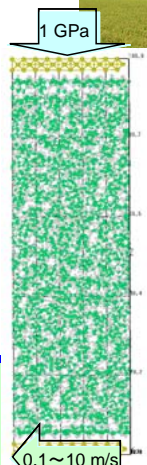
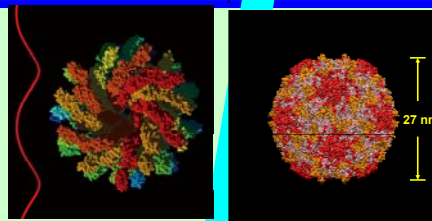
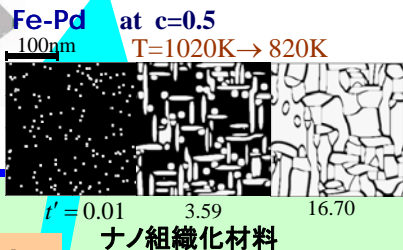
次世代エネルギー

太陽エネルギー固定
アルコール燃料
燃料電池
電気エネルギー保存



次世代ナノ生体物質

ウイルス
抗がん剤
タンパク質制御
DDSナノプロセス



DPD
FEM

準巨視系

複合系

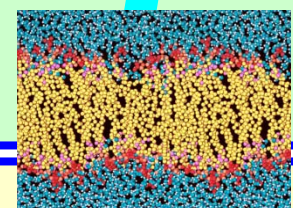
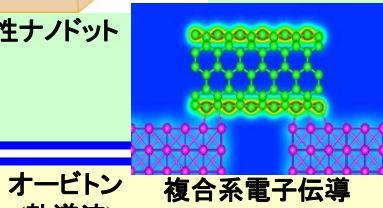
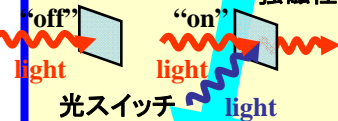
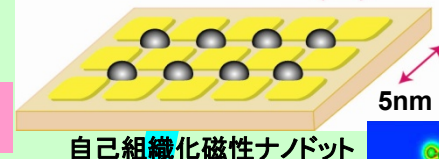
フェースフィールド法

固体

量子モンテカルロ
DFT

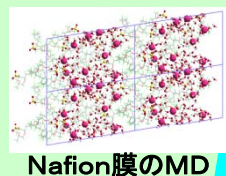
ドメイン

電子



フラレンやカーボンナノチューブのドーピング

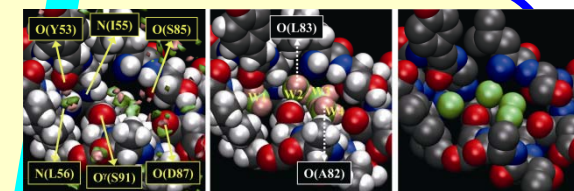
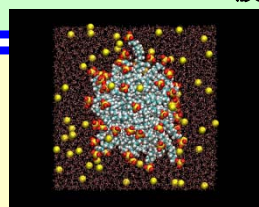
分子動力学



RISM

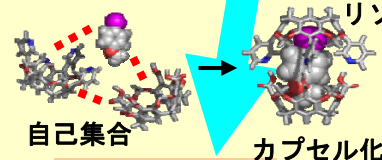
MD

分子集合体



MO

電子・分子



量子化学