

解禁日時	テレビ・ラジオ・インターネット	2009年1月21日(水)	午前4時
	新聞	2009年1月21日(水)	朝刊から



筑波大学



計算科学研究センター



TARA センター

平成 21 年 1 月 16 日  
筑 波 大 学

## 生命のしくみを電子のレベルで解明するための高精度かつ 高速なコンピュータ・プログラムを開発 —タンパク質や遺伝子 (DNA) の研究に応用—

筑波大学・計算科学研究センター(佐藤三久センター長)・物質生命研究部門・生命科学分野の舘野賢准教授らの研究グループは、生命のはたらきを、電子の状態に基づく微細なレベルで詳しく解明するためのコンピュータ・プログラム QM/MM ハイブリッド分子動力学計算インターフェースシステムを新たに開発しました。このシステムは、筑波大学の超並列計算システム PACS-CS など稼働しており、タンパク質や DNA などの研究に実際に応用することによって、その有効性を実証しました。

また、筑波大学・計算科学研究センターでは、この計算システムを用いた研究を一層活性化するために、学内外の研究者に対して広く共同研究の公募を開始しました。

### <概 要>

近年、生命のはたらきを調べ、さらにそれに基づき薬を効率よく設計するなどのために、コンピュータ・シミュレーションの果たす役割が飛躍的に増大しています。しかしタンパク質などの生体分子の場合には、そのサイズが巨大であることから、大規模な計算が必要となっています。そこで、生体分子をふたつの領域に分けて計算する方法(図1)が、現在、大変注目されています。これは、1) 電子を含めて化学反応を取り扱う量子力学(QM)計算(非常に大きな計算)と、2) 化学反応に直接には関係しない領域に適用する古典力学(MM)計算(比較的小さな計算のため広い領域をカバー)とに分けることで、大きな生体分子も効率よく計算できます(QM/MM ハイブリッド計算)。

舘野賢准教授らの研究グループは、従来よりも高精度で、かつさらに効率よく計算することの可能な QM/MM ハイブリッド・インタフェースプログラムを新たに開発し、これを筑波大

学の超並列大型コンピュータ PACS-CS など稼働させることによって、新しい QM/MM ハイブリッド分子動力学計算システムを構築しました。さらに、このシステムを用いて、金属（銅イオン）と結合したタンパク質などの機能のしくみを調べた結果、従来は正確な立体構造さえ得ることのできなかった生体分子についても、非常に高い精度の計算結果が得られることを実証しました。

この研究成果は、1月20日（火）付け〔日本時間21日（水）〕の英国物理学会誌ジャーナル・オブ・フィジックス：コンデンストマターのオンライン版に3編の論文として掲載されます。

また、この計算プログラムを用いた研究を一層活発化するために、筑波大学・計算科学研究センターでは、広く一般の研究者に対して、生命科学や医薬の開発などを推進するための、新たな共同研究の公募も開始しました。

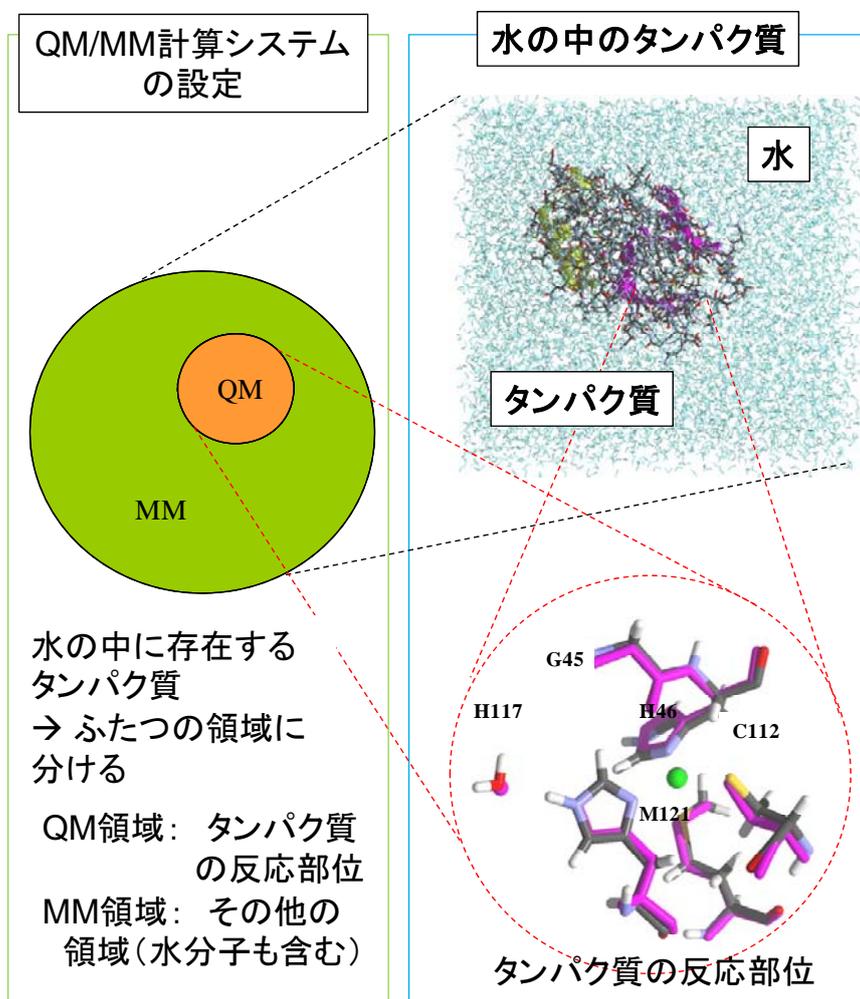


図1 タンパク質と多くの水分子からなる対象を、ふたつの部分に分割して計算を行います。ひとつは、**QM 領域**でこれは多くの計算量を必要とするため、小さな領域に限定して適用します。その他の部分は **MM 領域**として、比較的計算量が少ないため、広い領域をカバーさせることができます。

## ＜研究の背景＞

生命のはたらきのしくみを解明すると共に、それらの成果を薬の開発や医療などへ応用するためには、タンパク質や DNA などが行う「生体反応のしくみ」を詳しく知ることが重要です。そのためには、実験から得られたタンパク質などの姿（立体構造）を元に、生体分子におけるその状態の変化を、電子の力学（量子力学）を含むシミュレーションによって詳しく調べることも重要になっています。ところが、タンパク質などの生体分子は、そのサイズが非常に大きく、また極めて複雑であるために、大規模な計算が必要となります。

そこで、タンパク質分子をふたつの領域に分けて計算する方法が、現在、大変注目されています（図1）。これは、電子を含めて化学反応を取り扱う量子力学（QM）に基づく計算（大きな計算）と、化学反応に直接には関係しない領域に対する（電子を含めない）古典力学（MM）に基づく計算（比較的小さな計算で、広い領域をカバーすることが可能）とに分割することにより、タンパク質分子全体に対して超大規模な QM 計算を行うことなく、化学反応などを正確にかつ効率よく計算する方法です（QM/MM ハイブリッド計算）。

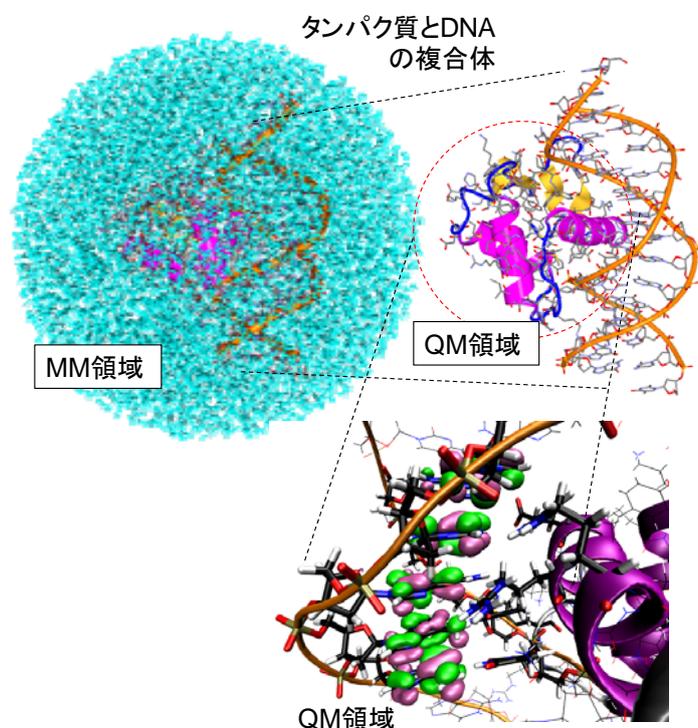


図2 タンパク質と DNA との複合体の QM/MM 計算。

この計算では、330 個の原子からなる領域を QM 領域として M/MM ハイブリッド計算が行われた。

## ＜研究の内容＞

舘野賢准教授らのグループは、上記の QM/MM ハイブリッド分子動力学計算システムを新たに構築し、従来行われていた同種の計算よりも高精度な計算を実現しました（参考資料：図 3 および表 1 を参照）。その開発の鍵となったのは、QM 計算と MM 計算とを別々に実行させ、それらの計算結果を適切に組み合わせて制御する QM/MM 計算インターフェース・プログラムの開発です。これにより、QM 計算と MM 計算には、それぞれ既存の優れた計算プログラムを使うことができるため、それらの特徴を最大限に生かすと共に、不足する機能については、インターフェース・プログラムを介して、互いに補うことが可能となります。

今回は QM 計算および MM 計算に、それぞれに gamess, amber を用いることによって、高度な並列計算能力を最大限に生かした QM/MM ハイブリッド分子動力学計算システムを構築しました。このシステムには、以下の 3 つの特徴が「同時に」備わっています。

### 1) タンパク質を QM および MM のふたつの領域に分割した上で、それらの間の相互作用を正確に計算できる。

従来 QM/MM 計算においては、QM および MM の領域を独立とみなして、それぞれを単独に存在する領域と考える計算し、それらの間の相互作用が考慮されていない場合も多く見られました（計算が簡単なため）。本システムでは、従来からのそうしたより単純な計算が可能だけでなく、現実の生体分子をリアルに再現した「QM/MM 領域の間の相互作用を含めた計算」も、合わせて可能になりました。

### 2) MM 計算内部のファンデルワールス力を、QM 計算においても用いることによって、QM 計算の欠点を解決した。

タンパク質や DNA においては、「ファンデルワールス力」と呼ばれる力が極めて重要な役割を果たすことはよく知られていますが、通常の QM 計算では、この力を計算することができません。他方で MM 計算では、ファンデルワールス力による効果を含めた計算が、従来から行われてきました。そこで本システムでは、MM 計算におけるファンデルワールス力を QM 領域にも適用することにより、QM 計算の欠点を解決したものとなっています。

### 3) 100 万個の原子からなるタンパク質のように、巨大な生体分子でも計算が可能。

従来は、ガウシアン (Gaussian) などの既存の計算ソフトウェア・パッケージを用いて QM/MM

計算が行われてきましたが、その場合には、(QM 計算の原子数だけではなく) MM 計算を行う原子の個数にも、深刻な制限がありました (QM 計算の中に、すべての MM 原子との相互作用が含まれてしまうため、計算量が増大するため)。そのためせっかく QM/MM 計算法を用いても、実際には巨大なタンパク質に対して計算を実行することはできませんでした (MM 原子の個数の制限による)。本システムでは、この問題が解決され、100 万個の MM 原子に対しても、QM/MM 計算を高精度に実行することが可能となりました。

さらにガウシアンなどの場合には、大規模なコンピュータを効率よく利用することが極めて困難でしたが、本システムでは、既に約 1000 台のコンピュータを同時に用いた大規模シミュレーションも実行されています。

こうしたシステムを実現するために、海外においては QM/MM 計算インターフェース・プログラム (ChemShell や PUPIL など) が開発されていますが、国内では、複雑な生体分子に対しても十分な精度で、かつ容易に適用することの可能なシステムがありませんでした。そのため日本においても、関連分野の研究者にとってそうしたシステムの開発が強く望まれていました。今回、本システムをタンパク質や DNA の研究に実際に応用したところ、これまでの計算では達成できなかった高精度な結果を得ることに成功し (参考資料を参照)、システムの有効性を実証しました。

## ＜今後の発展＞

本システムは今後、生命工学やドラッグデザインなど、様々なバイオ関連分野への応用が強く期待されています。実際、本システムを用いた共同研究が、東京大学や大阪大学、慶応大学、金沢大学、物質材料研究機構、ペンシルバニア大学など、国内外の多くの大学・研究機関と既に行われています。

そこで筑波大学・計算科学研究センターでは、本システムを用いた共同研究をさらに一層活発化するために、広く一般の研究者からの共同研究課題案の公募も開始しました (詳細については、下記にお問い合わせください)。

こうした共同研究も通して、今後はさらに生体反応の解明に基づく、生体機能分子のデザインや、生命の進化の解明などにおいても、飛躍的な発展が期待されています。

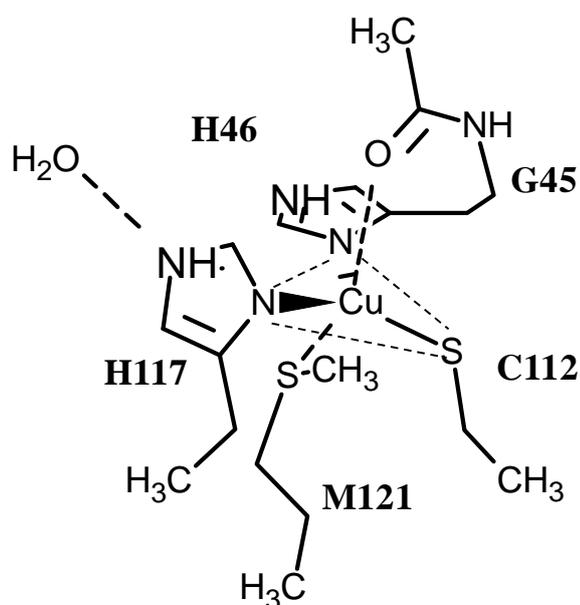
なお、本研究は、科学研究費補助金・特定領域研究「次世代量子シミュレータ・量子デザイン手法の開発」における公募研究「量子ハイブリッド分子動力学法による生体機能の量子デザイン」、および筑波大学・TARA プロジェクト「電子ダイナミクスに基づく生体物質の機能構造および反応機構の構築原理」の一環として行われました。

### <参考資料>

本計算システムによる計算結果と他の QM/MM 計算プログラムによる計算結果との比較例を以下に示す。従来は Cu-O に対する値が極端に小さくなる (ONIOM など)、または大きくなる (CPMD) などの問題が解決できなかったが、本システムによる計算により初めて、その正確な値を得ることに成功した (Model I)。これらの結合長は、わずかな違いによっても、タンパク質の機能に大きな影響のあることがこれまでに明らかになっており、正確な結合長を得ることが、タンパク質の機能の解明には重要である。したがって、この結果を元にした研究のさらなる発展が強く期待されている。

図3

図1におけるタンパク質の反応部位を化学式を用いて示した。QM 計算が適用されている部分。Cu は銅イオンを示し、N, S, O 原子などと結合していることがわかる。これらの結合の長さのデータについて、様々な計算法による結果を、下記の表1に示した。



	PA Xtal <sup>a</sup>	MD-MM	Model I	Model II	ONIOM <sup>b</sup>	CPMD <sup>c</sup>	EXAFS <sup>d</sup>	A. denitrificans	A. xylosoxidans	P. aeruginosa azurin	Xtal <sup>e</sup>
PDB	4azu (B-chain)	calculation	calculation	calculation	calculation	calculation		2AZA	1DYZ	EXAFS Data	4azu 4chains
resolution	1.90							1.80	1.75		1.90
pH	5.50									5.5	5.50
Cu-S <sub>Met121</sub>	3.16	3.35	3.49	3.5	3.53(3.41)	3.32±0.28	3.39	3.11	3.26		2.87-3.26
Cu-S <sub>Cys112</sub>	2.27	2.25	2.20	2.24	2.17(2.17)	2.13±0.04	2.12	2.15	2.14	2.14	2.12-2.27
Cu-O <sub>Gly45</sub>	2.95	2.96	2.98	2.81	2.55(2.49)	3.20±0.22	2.82	3.13	2.72		2.75-3.16
Cu-N <sub>His117</sub>	1.98	1.95	2.01	2.1	2.01(2.03)	1.99±0.06	1.94	2.00	1.99	1.95	1.99-2.12
Cu-N <sub>His46</sub>	2.06	2.06	2.04	1.93	1.99(2.01)	1.98±0.05	1.86	2.08	2.04		1.99-2.12
O <sub>H2O</sub> -N <sub>His117</sub>	2.93	2.95	2.97	3.04	-	-	-	-			

表1 図3のCu原子と結合した各原子間の結合長を、様々なQM/MM計算プログラムで計算した結果の比較を示している。これまでは、Cu-Oの結合長が極端に小さくなる（ONIOMなど）、または大きくなる（CPMD）などの問題が解決できなかったが、本システムによる計算によって初めて、正確な結合長が再現された（Model I）。

## <用語解説>

### 量子力学(Quantum Mechanics)

電子や素粒子などのように、非常にサイズの小さい（微視的な）世界における力学を記述する理論体系。シュレーディンガー方程式と呼ばれる基礎方程式を解くことによって、それらの粒子の運動の様子がわかる。QMはQuantum Mechanicsの略。

### 古典力学

巨視的な世界における力学を記述する理論体系。ニュートン力学ともよばれる。古典力学は量子力学の近似であり、電子や素粒子のふるまいを記述することはできない。MMはMolecular Mechanicsの略で、ここでは古典力学の意味で使われている。

### ファンデルワールス力

電荷をもたない中性の原子間や分子間でもはたらく引力。分子内で生じる、電子分布の瞬間的な偏りによって生じる力であり、量子力学的な効果である。その正確な見積もりのためには、非常に計算量の大きなQM計算が必要となる。

## ガウシアン(Gaussian)

QM 計算をおこなうための汎用ソフトウェア・パッケージ。化学や物理学，工学などの分野において，世界的に広く使われている。計算速度向上のため、スレーター関数ではなくガウス関数を用いて QM 計算を行ったことが名前の由来。

## QM/MM 計算インターフェース・プログラム

既存の優れた QM 計算プログラムと MM 計算プログラムを結合させることにより，QM/MM ハイブリッド計算を実現するためのインタフェース・プログラム。それぞれの既存のプログラムの長所をそのまま活かせると同時に，それらの短所を互いに補うことも可能となり，より高度な計算が実現できる点に特長がある。QM/MM 計算インターフェース・プログラムにおいては，これまでに ChemShell や PUPIL などが知られているが，国内では，生体分子に対して高精度かつ容易に適用可能なものが，これまでなかった。

## 発表者

国立大学法人筑波大学

計算科学研究センター 物質生命研究部門 生命科学分野

舘野 賢