



## ナノバイオ複合系の分子シミュレーション —FMO 計算によるタンパク質と固体表面の 相互作用モデリング—

研究・開発機関 : みずほ情報総研(株)、立教大学、東京大学生産技術研究所  
 利用施設 : (公財)計算科学振興財団 FOCUSスパコン  
 計算規模 : 168ノード(2016コア)利用  
 利用ソフトウェア : フラグメント分子軌道法 ABINIT-MP、可視化 BioStation Viewer

### Before

- フラグメント分子軌道(FMO)法は、タンパク質やDNAなどの生体高分子をターゲットとして、主に理論創薬の分野で、化合物との相互作用解析に多く利用されてきました。
- ナノバイオ複合系の分子シミュレーションは、従来は古典的力場に基づく手法でしか扱うことができませんでした。

### After

- FMO法を用いて、タンパク質と固体表面の高精度相互作用モデリングに世界で初めて成功しました。
- ナノバイオ複合系について、全電子量子化学計算を実現しました。これにより、ペプチド中のアミノ酸残基やナノ結晶の部分構造との相互作用を電子状態レベルで高精度に解析できるようになりました。

### 背景と目的

フラグメント分子軌道(FMO)法は、大規模分子系を量子論的に扱うことが可能であり、これまで生化学や生物物理化学、とりわけ創薬の分野で用いられてきました。これは、フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)を指標にして、タンパク質のアミノ酸残基と医薬品候補化合物との相互作用を詳細に解析することが可能であり、薬剤分子とタンパク質の結合様態の理解、さらには薬剤の骨格・置換基の改変による最適化に好適であるためです。

一方で、固体と生体分子の相互作用は、インプラントの表面改質、微小粒子による薬剤投与(ドラッグデリバリー)などの医療工学、あるいは生体結晶析出(バイオミネラリゼーション)などの医療工学、生物工学などいわゆるナノバイオの境界領域の問題として近年重要視されています。特に、特定組成の固体面を認識する人造ペプチドは世界中のグループが研究開発を進めています。

こうした中、本研究グループでは、独自開発のABINIT-MPプログラムを拡張して4体までのフラグメント展開を行うFM04法を実装し、4体補正によって計算精度が飛躍的に向上することを実証しました。FM04法によって創薬分野においては官能基単位の相互作用解析が可能となり、高い空間解像度と定量性を両立させた次世代のIFIE解析として製薬企業から注目を集めています。そして今回、結晶系の高精度なモデリング手法を新たに開発し、ナノバイオ境界系へのアプローチが可能となりました。

### 利用成果

今回、研究グループはFM04法をシリカ(酸化ケイ素)表面への6残基のアミノ酸から成るペプチド(微小タンパク質)の結合状態のモデリングに応用することに世界で初めて成功しました。Si-O結合の3次元ネットワークを持つ固体シリカの扱いはFM04法による高精度化とシリカ結晶の3次元的な分割手法の開発で可能になったものです。

対象とした6残基ペプチドは、がん研究所の芝らの研究グループが開発した、チタン、銀、およびケイ素の酸化物表面に対してのみ特異的に結合する12残基のペプチドの前半部分、表面固着能を決めているとされる6残基(Arg1-Lys2-Leu3-Pro4-Asp5-Ala6)です。このペプチドをシリコン原子を257個含むシリカのクラスターモデルと組み合わせた複合系(水も考慮)に対し、分散力を取り込める2次の摂動論(MP2)レベルで大規模な計算を行いました。実行にはFOCUSスパコン168ノード(ノード当たり12コア)を用い、特に時間のかかる4体フラグメントの処理時間の短縮のためにコレスキー分解(CDAM-MP2法)を使っています。相互作用エネルギー解析では、フラグメント間の遮蔽効果を統計的に考慮した新しい方法であるSCIFIE(Statistically Corrected IFIE)も採用しています。

図1はIFIEによる相互作用を可視化したものですが、シリカ表面への結合ではペプチドの中で荷電したArg1、Lys2、Asp5の三つのアミノ酸残基がとりわけ重要であることが確認されました。こうした情報は、ペプチドの改変や最適化に対して計算の立場から有益な指針を提供するものと言えます。一方、シリカ側もペプチドの結合によって表面だけでなく奥も分極されており、固体側をより簡便な小型のクラスターモデルで近似することはできないことも分かりました。

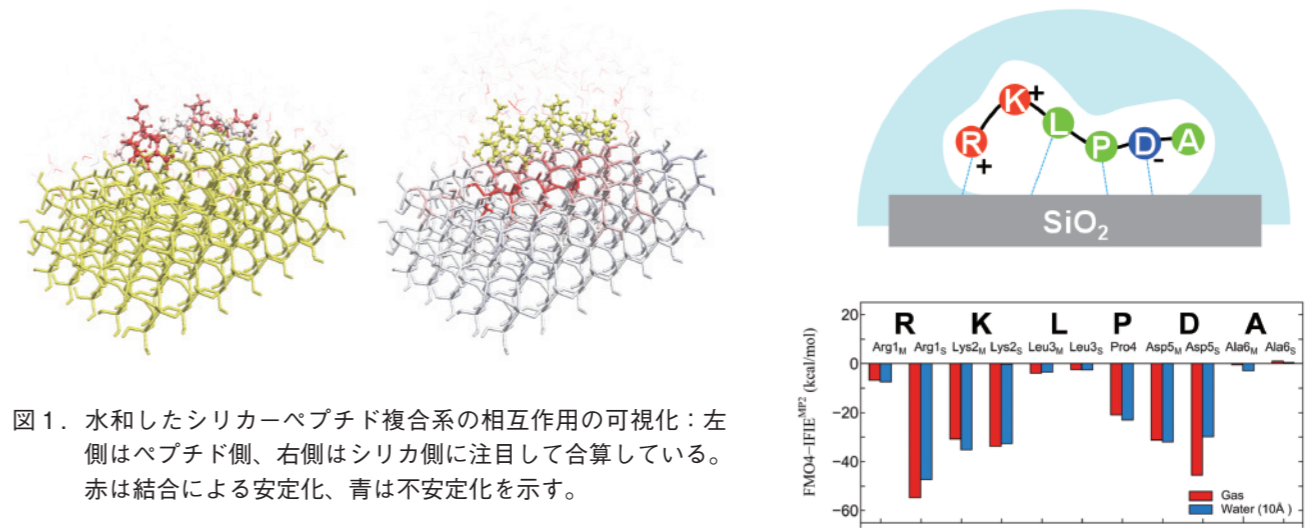


図1. 水和したシリカペプチド複合系の相互作用の可視化: 左側はペプチド側、右側はシリカ側に注目して合算している。赤は結合による安定化、青は不安定化を示す。

図2. 結晶認識の配列特異性

今回の成果はこれまで主に生化学・生物物理化学・薬学分野に限られてきたFMO法の適用範囲を拡大するブレークスルーと位置づけられます。

尚、本研究は文部科学省高性能汎用計算機高度利用事業「HPCI戦略プログラム」分野4次世代ものづくり、および立教大学SFRの支援を受け実施しました。