

ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	3. 計算化学
中項目	3-1. シミュレーション
小項目	3-1-6. バイオ

概要（200字以内）

糖鎖分子と糖鎖認識タンパク質分子(レクチン)の間の分子認識機能は、白血球などの抗体反応やウイルス感染、細胞間の認識と接合に重要な役割を果たしている。その認識機構が解明されると、癌治療や再生医療などへの寄与は計り知れないが、これまで糖鎖分子の複雑さと大規模性のために、その解析には手が付けられなかった。糖鎖分子を含む分子系の自由エネルギーを高精度かつ高速で計算できる多階層マルチスケール分子シミュレーション技術の開発がバイオ科学・工学の研究開発を推進する上で必要不可欠である。

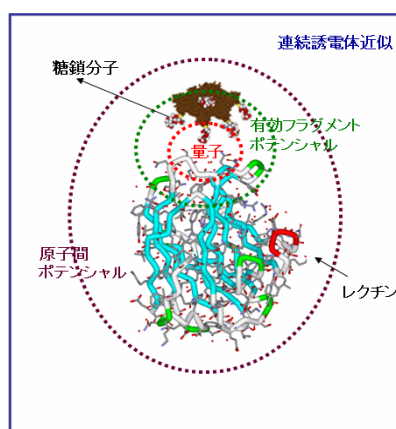


図 1. 糖鎖-レクチンの分子間相互作用計算

現状と最前線

糖鎖分子とレクチン間の分子間相互作用は、(1)相互作用可能なサイトが多数存在し (multivalency), (2)糖鎖分子とレクチンは、ともに親水性部分と疎水性部分の両方をもつ両親媒性 (amphipatic) 分子であり、(3)糖鎖分子には、グリコシル結合の回転に由来する大きな配座自由度が許されており、さらに、(4)糖鎖とレクチンの分子間相互作用の制御には、水分子との相互作用が深く関わっているため、非常に複雑である。さらに、生体内での分子認識機能に向けた解析技術の開発するためには、通常の6炭糖のみならず、窒素官能基をもつアミノ糖を構成成分とし、分岐のある糖鎖も対象とする必要がある。しかも多くの場合、糖鎖末端には、カルボキシル基を有する特殊な9炭糖、シアル酸が見いだされ、分子認識機能に欠かせない重要な役割を担っている。したがって、糖鎖分子とレクチンの相互作用を、単に糖鎖分子の水酸基と、レクチンを構成するアミノ酸側鎖の極性相互作用サイト間に働く、多数の極性相互作用の結果と捉えるのでは不十分であり、水素結合などの極性相互作用に加えて、非極性相互作用を含め、様々な種類の力に起因する分子間相互作用が関わっている。

このような複雑な分子間相互作用は、分子軌道法により解析する必要があるが、溶媒分子も入れると十萬原子の大規模系になるために、その解析がこれまで困難であった。現在、複雑な糖鎖分子とレクチン間の多数の相互作用点をすべて同時に扱うことのできるフラグメント分子軌道法(FMO)と連続誘電体モデル(PCM)と組み合わせたFMO/PCM法¹⁾が開発されているが

一点計算が可能な段階にある。このような複雑な大規模系の自由エネルギー計算を可能にするためには、計算の高速化が必要であり、そのためには対象となる全系を複数の領域に分割し、各領域に対して異なる計算レベル(分子軌道法(量子)、有効フラグメントポテンシャル、原子間ポテンシャル、連続誘電体モデル)を用いるマルチレイヤー法の開発が不可欠である。

さらに、糖鎖分子のような複雑な分子の配座を効率良く発生させ、高精度に大規模系の自由エネルギーを計算できる拡張アンサンブル法の開発が不可欠であるが、現状の拡張アンサンブル法は、小規模系には有効であるが、大規模系の効率的サンプリングを十分に実現できていない。そこで、今後の研究課題として大規模系の効率的サンプリングを実現できる拡張アンサンブル法の開発があげられる。

また、電子レベルの分子軌道法計算の相互作用エネルギーから原子レベルのポテンシャル関数にマッピングし、さらに原子ポテンシャル関数を用いた分子動力学法の計算から分子レベル、さらに高次構造レベルの粗視化モデルポテンシャル関数を構築する一般化粗視化法が開発されると、さまざまな糖鎖分子とレクチン系の計算が可能になり、白血球、抗体などの抗体反応やウイルス感染、細胞間の認識と接合などの重要な分子認識機能の解明が可能になり、癌治療や再生医療など現実の医療に、本格的に計算化学が利用されるようになる。

**マルチレイヤー法：複雑大規模系の分子間相互作用の高精度計算
大規模系拡張アンサンブル法：複雑大規模系の効率的サンプリング
一般化粗視化法：適用可能な分子系の範囲を拡大**

図2. 多階層マルチスケール分子シミュレーション技術

1) D. G. Fedorov et. al., J. Comp. Chem. 27, 976 (2006).

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
マルチレイヤー法
大規模系拡張アンサンブル法
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
一般化粗視化法
多階層マルチスケール分子シミュレーション技術

キーワード

分子シミュレーション, マルチスケール, 分子間相互作用, 糖鎖分子, 蛋白質, 自由エネルギー

(執筆者：三上 益弘)