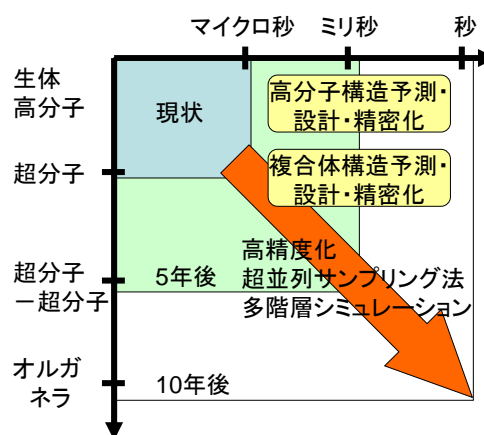


ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	3. 計算化学
中項目	3-1. シミュレーション
小項目	3-1-7. 多階層シミュレーション

概要（200字以内）

並超列シミュレーションが実行できる現状では、多くの生体超分子がシミュレーションによる研究対象となってきたが、更に時空間スケールの壁を取り除くために、超並列計算向きサンプリング法や多階層シミュレーション法の実用化が急務である。また、実験データからの構造構築・精密化や、立体構造予測や複合体構造予測などの分野でのシミュレーションの活用が本格化している。更なる精度の向上によって分子設計の評価が定量的に可能になることが期待される。



現状と最前線

当該分野におけるシミュレーションの現状を、(A) 精度、(B) 空間および (C) 時間スケールから考えてみよう。(A) 精度では、分子力場を用いたシミュレーションでアミノ酸変異による自由エネルギー差が正しく評価できることが90年代に示されたが、近年折り畳みに伴うエネルギー評価は十分でないことが報告されている。長年テストされてきた天然構造周辺では分子力場の精度は比較的高いが、大きな構造変化を取り扱うにはまだ問題がある。(B) 空間スケールでみると、原子数 $10^6 \sim 10^7$ 程度のシステムが扱えるようになってきた。数十の生体高分子からなる超分子とその周辺の水分子を含めた超並列シミュレーションが実行できるので、多くの生体超分子が対象となりうる。最も問題が大きいのは (C) 時間スケールである。現状では、分子力場を用いるとマイクロ秒程度までの現象しかシミュレーションできない。

次に主な活用法について考えてみよう。(1) 物性・機能解析では既に多くの超分子システムが研究対象となっているが、時間スケールの問題がネックとなっている。現状では、システムに応じた工夫によって問題を回避しているが、本質的には新しいシミュレーション手法が必要とされている。(2) 立体構造決定・精密化では、シミュレーションが日常的に使用されている。X線結晶解析やNMRによる拘束条件を用いた立体構造決定では、多くの場合分子力場を用いたシミュレーションが構造モデリングや精密化に用いられている。最近では電子顕微鏡像やX線溶液散乱からの構造精密化にも使われており、今後は更に干渉性中性子散乱やX線自由電子レ

ーザーなどの新しい実験手法と連動して利用されるであろう。(3) 立体構造・相互作用予測には、大いに発展の余地が残されている。CASP は 1994 年から始まった構造予測コンテストであるが、近年ではフラグメントアセンブリ法と呼ばれるペプチド断片の構造情報とシミュレーションを組み合わせた手法が小型蛋白質のフォールド予測に成果を挙げている。しかし、精度や適用可能なサイズなど改善すべき点も多い。蛋白質と低分子のドッキングは、創薬分野で長年研究が積み重ねられ、利用できるドッキングシミュレーションツールも多い。複合体構造を予測することにはかなり成功しているが、結合エネルギー予測ではまだ十分な精度が得られないことが多い。蛋白質-蛋白質ドッキングは 2001 年より CAPRI というコンテストが始まり、今後の進展が期待される。2 つのドッキングに共通する解決すべき問題点は、分子間相互作用に伴う構造変化をいかに評価し、取り入れるかという問題である[1]。そのためにシミュレーションを効果的に用いる手法の開発が必要である。(4) 分子設計では、分子を新たに設計する de novo 設計では、成功例はあるものの望みの蛋白質を自由に設計できる段階ではない。しかし、既知の蛋白質を部分的に改変する手法では、様々な低分子を結合した例が報告されている。近年では蛋白質の大きな構造変化を積極的に利用した設計も可能になってきている[2]。

最後に、当該分野最前線の手法について述べる。(I) 超並列計算向きのサンプリング法としては、レプリカ交換法や Folding@Home などの手法が成功を収めている。これらの手法は時間スケール情報を捨てる或いは後でモデル化することで高効率化を成し遂げている。計算機能力の向上が主に超並列化に依存する今後は更に新たな手法開発が必須である。(II) 粗視化モデルでは、分子力場に近い精度を目指したものが提案されるようになってきており、これらが成功するかどうかが注目を集めているが、現状では「シミュレーション時間」と実時間との関連付けが不十分である。(III) 多階層シミュレーションは、時間スケールの壁を解決する手法としてシミュレーション全般で注目を集めているが、QM/MM を除けばバイオ分野ではまだ萌芽段階にある。異なったレベルのシミュレーション同士をどう接続するかが今後の成功の鍵となる。
[1] AMJJ Bonvin, *Cur Opin Struct Biol*, 16, 194 (2006). [2] MA Dwyer & HW Hellinga, *Cur Opin Struct Biol*, 14, 495 (2004).

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
 高精度化・干渉性中性子・X 線自由電子レーザーからの構造構築・強く相互作用する複合体の構造予測・超並列計算用サンプリング法・超分子-超分子レベルまでの多階層シミュレーション
 ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
 弱く相互作用する複合体の立体構造予測・自在な de novo 蛋白質設計・超分子設計・オルガネラレベルまでの多階層シミュレーション

キーワード

超並列シミュレーション・時間スケールの壁・相互作用予測・超並列計算向きサンプリング・多階層シミュレーション