

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12010

研究課題名（和文）多重極子展開による環境静電ポテンシャルを用いた周期境界条件FMO-MDの開発

研究課題名（英文）Development of Periodic boundary FMO-MD via multipole expansion of environmental electrostatic potential

研究代表者

古明地 勇人（Komeiji, Yuto）

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員

研究者番号：30357032

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：フラグメント分子軌道法FMOは、巨大分子系に適用可能な電子状態計算手法であり、また、FMO-MD法はFMOを分子動力学法MDに応用した第一原理分子動力学法の一つである。今回、FMO-MD法を、周期境界条件に展開するために、環境静電相互作用に対して、高精度で高速なコレスキー分解を適用することに成功した。一方、コロナ禍での社会貢献として、FMOで新型コロナウイルス由来タンパク質の電子状態を計算するため、FMO-MD法の前段階のMM-MD/FMOプロトコル（古典MDでサンプルした構造にFMOを適用）を用いて、MProやSpikeの電子状態計算を行い、その基質との相互作用を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FMO-MD法は速度や精度を上げて、今後適用範囲を広げるための準備を整える意義があった。特に、近い将来、酵素反応のリアルな第一原理シミュレーションに拡張することが期待できる。加えて、MM-MD/FMO法による新型コロナウイルスのタンパク質（MProとSpike）の電子状態計算は、富岳を使った、世界最大レベルのものであるが、そのタンパク質、さらにはウイルスの性質の解明の一助になり、製薬への示唆を与えることができた。

研究成果の概要（英文）：The fragment molecular orbital method (FMO) is an electronic structure calculation method applicable to macromolecular systems. FMO-MD is a type of ab initio molecular dynamics method in which FMO is extended to the molecular dynamics simulation (MD). In this study, we have successfully implemented the environmental electrostatic interactions with the Cholesky decomposition with a view to deploying the FMO-MD method to periodic boundary condition. In parallel with the development of FMO-MD, we performed electronic structure calculations of MPro and Spike proteins of SARS-CoV 2 using the MM-MD/FMO protocol (FMO applied to structures sampled by classical MD), which is a preliminary version of FMO-MD. We analyzed the interactions between these proteins and their substrates to elucidate the dynamic features of the interactions and to explain the enhanced affinity of the mutant proteins to their receptor.

研究分野：分子シミュレーション

キーワード：第一原理分子動力学法 フラグメント分子軌道法 FMO 周期境界 溶媒 新型コロナウイルス

1. 研究開始当初の背景

フラグメント分子軌道法(FMO法)は、タンパク質のような巨大分子系の電子状態解析に適した計算方法である。FMO法、および、FMO法を分子動力学に拡張したFMO-MD法は、薬剤設計や化学反応解析に広く使われてきた。しかし、FMO法には、実用的な周期境界条件は実装されていないため、特に溶媒モデルについて、適用限界があった。

2. 研究の目的

実用的な速度で、FMOおよびFMO-MD計算を、最終的には周期境界条件下で可能にする。それと並行して、2020年春以降、深刻な問題になったコロナ禍に対しての社会貢献のため、MM-MD/FMOプロトコールにより、SARS-CoV-2ウィルスのタンパク質の電子状態計算を行い、その基質との相互作用や結合様式を明らかにする。

3. 研究の方法

FMOの開発対象プログラムはABINIT-MPを使う。ABINIT-MPは、世界で初めて公開されたFMO法とFMO-MD法のプログラムで、大学や製薬企業で、広く利用されている。FMO法では、対象分子(集合)をいくつかのフラグメントに分割し、フラグメントの1量体、2量体について、SCF計算を行って、全体のエネルギーを再構成する。また、通常のFMO計算はエネルギーを求めるだけだが、FMO-MDを行う場合は、エネルギー勾配、つまり力も計算する必要がある。

今回のFMO-MDの開発では、まず、高速な近似法のCholesky decomposition with an adaptive metric (CDAM)を改良して、必要なメモリーサイズを下げる。さらに、ESP-CDAM近似のもとでエネルギー勾配の表式を数学的に導出し、ABINIT-MPプログラムのFMO-MD機能に付け加える。それが終わった時点で、多重極展開 周期境界、へと実装を広げる。

一方、初年度の2019年末に始まったコロナ禍により、研究の軌道修正が必要になった。FMO-MDの開発については、研究協力者たちと密な協力が難しくなったため、やや遅れ気味になってしまった。その一方で、FMOを通して、コロナ禍への貢献が求められるようになった。そこで、X線結晶解析やクライオ電顕で三次元構造が解かれてきたSARS-CoV-2ウィルスのタンパク質(メインプロテアーゼMProやスパイク)のFMO計算を行うことになった。

これらのタンパク質は、巨大なため、直接FMO-MD計算を行うことは不可能である。一方、実験的に得られた構造は精度が低かったため、そのままFMOのような高精度な電子状態計算の対象にするには無理があった。そこで、タンパク質を周期境界の下で溶媒水に浸し、古典MD(MM-MD)で構造をサンプルし、それらに対してFMO計算を行う、という方式を採用した。この方式は、MM-MD/FMOプロトコールと呼び、FMO-MD法の前段階とも言える方法である。FMO計算には、富岳など、いくつかのスーパーコンピューターを利用した。

4 . 研究成果

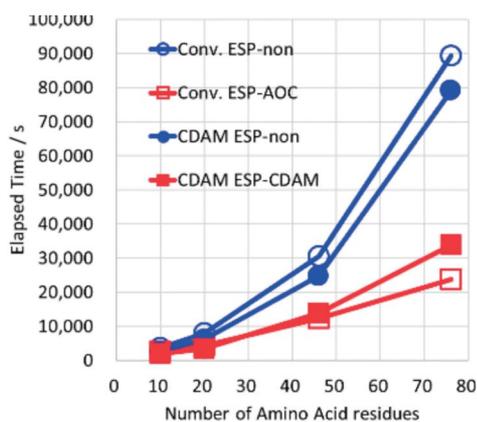
前節の通り、本研究は、当初の予定の通りの FMO-MD の方法開発と、コロナ禍により付け加わった、MM-MD/FMO 法による SARS-CoV-2 タンパク質の電子状態計算の二つに分けることができる。

FMO-MD 法の方法開発に関しては、以下の成果が得られた。ABINIT-MP プログラムの静電相互作用近似 (ESP 近似) に高速な近似法の Cholesky decomposition with an adaptive metric (CDAM) を再導入して、必要なメモリーサイズを下げつつ、高速化することに成功した(図 1、CDAM ESP-CDAM, Okiyama et al., 2021)。さらに、ESP-CDAM 近似のもとでエネルギー勾配の表式を導出し、FMO-MD 法に実装した。いくつかのテスト FMO-MD シミュレーションを通じて、ESP-CDAM 近似の精度を従来手法と比較した。その結果、ESP-CDAM は ESP-AOC よりも精度が高いことが示された (Nakano et al., 投稿中)。今回は、「3 . 研究の方法」に書いた事情で、進んだのはここまでであったが、現在、この方法をさらに多重極展開に持ち込んで、周期境界を実現するための、サブルーチン類を整備し、実装を行っている。

一方、新型コロナウイルスのタンパク質の MM-MD/FMO 計算では、以下のような成果が得られた。MPro については、基質結合の静的・動的状態における相互作用の変化を解析した (Hatada et al., 2020, 2021, Tanaka et al., 2021)。また、スパイクに関しては、受容体認識に關与するアミノ酸残基を特定し (Akisawa et al., 2021a) 野生型よりも VOC のほうが受容体結合が強いことを示し (Akisawa et al., 2021b) さらに三量体のアミノ酸残基間の相互作用のうち、複合体を安定化している、少数の必須相互作用ネットワークを抽出することに成功した (Okuwaki et al. 2022)。これらは生体分子の電子状態計算としては、世界最大規模のものである。同時に、新型コロナの生化学的基礎データであり、製薬などに直接・間接の貢献をすることが期待できる。

上記のように、コロナ禍により当初の予定を少し変更することにはなったが、FMO-MD の周期境界化のための基礎的なプログラミングは終了し、一方、FMO-MD の前段階的方法の MM-MD/FMO プロトコルを用いて、新型コロナ関連タンパク質の電子状態計算を世に問うことに成功した。

図 1 対象系の大きさ(アミノ酸残基数)と計算時間の関係。CDAM:ESP-CDAM 近似のほうが、CDAM:ESP-NON に比較して、高速化されている。Okiyama et al. (2021) Bull. Chem. Soc. Jpn., 94, 91 ©日本化学会



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Okuwaki Koji, Akisawa Kazuki, Hatada Ryo, Mochizuki Yuji, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Tanaka Shigenori	4. 巻 15
2. 論文標題 Collective residue interactions in trimer complexes of SARS-CoV-2 spike proteins analyzed by fragment molecular orbital method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Physics Express	6. 最初と最後の頁 017001 ~ 017001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1882-0786/ac4300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hatada Ryo, Okuwaki Koji, Akisawa Kazuki, Mochizuki Yuji, Handa Yuma, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Okiyama Yoshio, Tanaka Shigenori	4. 巻 14
2. 論文標題 Statistical interaction analyses between SARS-CoV-2 main protease and inhibitor N3 by combining molecular dynamics simulation and fragment molecular orbital calculation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Physics Express	6. 最初と最後の頁 027003 ~ 027003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1882-0786/abdac6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Shigenori, Tokutomi Shusuke, Hatada Ryo, Okuwaki Koji, Akisawa Kazuki, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Okiyama Yoshio, Mochizuki Yuji	4. 巻 125
2. 論文標題 Dynamic Cooperativity of Ligand-Residue Interactions Evaluated with the Fragment Molecular Orbital Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 6501 ~ 6512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.1c03043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Akisawa Kazuki, Hatada Ryo, Okuwaki Koji, Kitahara Shun, Tachino Yusuke, Mochizuki Yuji, Komeiji Yuto, Tanaka Shigenori	4. 巻 60
2. 論文標題 Fragment molecular orbital based interaction analyses on complexes between SARS-CoV-2 RBD variants and ACE2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 090901 ~ 090901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ac1857	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hatada Ryo, Okuwaki Koji, Mochizuki Yuji, Handa Yuma, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Okiyama Yoshio, Tanaka Shigenori	4. 巻 60
2. 論文標題 Fragment Molecular Orbital Based Interaction Analyses on COVID-19 Main Protease - Inhibitor N3 Complex (PDB ID: 6LU7)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 3593 ~ 3602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.0c00283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okiyama Yoshio, Nakano Tatsuya, Watanabe Chiduru, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Segawa Katsunori, Mochizuki Yuji	4. 巻 94
2. 論文標題 Acceleration of Environmental Electrostatic Potential Using Cholesky Decomposition with Adaptive Metric (CDAM) for Fragment Molecular Orbital (FMO) Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 91 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akisawa Kazuki, Hatada Ryo, Okuwaki Koji, Mochizuki Yuji, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Tanaka Shigenori	4. 巻 11
2. 論文標題 Interaction analyses of SARS-CoV-2 spike protein based on fragment molecular orbital calculations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 3272 ~ 3279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0RA09555A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Jun, Maruyama Yuusuke, Tajima Genichi, Komeiji Yuto, Suwa Makiko, Sato Chikara	4. 巻 22
2. 論文標題 Ca ²⁺ -ATPase Molecules as a Calcium-Sensitive Membrane-Endoskeleton of Sarcoplasmic Reticulum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2624 ~ 2624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052624	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komeiji Yuto, Ishikawa Takeshi	4. 巻 -
2. 論文標題 FMO Interfaced with Molecular Dynamics Simulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Recent advances of the fragment molecular orbital method	6. 最初と最後の頁 373 ~ 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-15-9235-5_19	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ninomiya, M., Doi, H., Matsumoto, Y., Mochizuki, Y., Komeiji, Y.	4. 巻 93
2. 論文標題 Ab initio fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) simulations of (NH ₃) ₃₂ cluster: effects of electron correlation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bull. Chem. Soc. Jpn	6. 最初と最後の頁 553-560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 秋澤和輝, 畑田陵, 奥脇弘次, 八幡研一郎, 望月祐志, 古明地 勇人, 福澤薫, 田中成典
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法を用いたSARS-CoV-2スパイクタンパク質の相互作用解析
3. 学会等名 第81回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋澤和輝, 畑田陵, 奥脇弘次, 望月祐志, 福澤薫, 古明地 勇人, 田中成典
2. 発表標題 新型コロナウイルスのスパイクタンパク質に関するFMO相互作用解析
3. 学会等名 日本コンピュータ化学会秋季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 半田 佑磨,川嶋裕介、畑田陵、畑田陵、奥脇弘次、秋澤和輝、望月祐志、古明地 勇人、,田中成典、古石誉之、福澤薫、米持悦生
2. 発表標題 Prediction Binding of Existing Drugs to SARS-CoV-2 Main Protease Using Molecular Dynamics and Fragment Molecular Orbital Calculations
3. 学会等名 CBI学会2020年大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畑田陵、八幡研一郎、藤本真悠、奥脇弘次、田中成典、福澤薫、古明地 勇人、望月祐志
2. 発表標題 タンパク質のアミノ酸残基間のIFIEに関する機械学習
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川嶋裕介、半田 佑磨、奥脇弘次、望月祐志、古明地 勇人、田中成典、渡邊千鶴、本間光貴、福澤薫
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法によるSARS-CoV-2 Mproと阻害剤の相互作用解析
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畑田陵、藤田駿明、奥脇弘次、福澤薫、古明地 勇人、田中成典、望月祐志
2. 発表標題 テンソル分解を用いたタンパク-リガンド間相互作用の時系列解析
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋澤和輝, 畑田陵, 奥脇弘次, 望月祐志, 古明地 勇人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道計算を用いたSARS-CoV-2スパイクタンパク質内部の相互作用解析
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古明地勇人、沖山佳生、望月祐志、福澤薫
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法(FMO法)による一本鎖DNAと結合タンパク質の相互作用解析
3. 学会等名 極限環境生物学会第20回年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	中野 達也 (Nakano Tatsuya)		
研究協力者	沖山 佳夫 (Okiyama Yoshio)		
研究協力者	福澤 薫 (Fukuzawa Kaori)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	望月 祐志 (Mochizuki Yuji)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関