

分子スケールシミュレーション

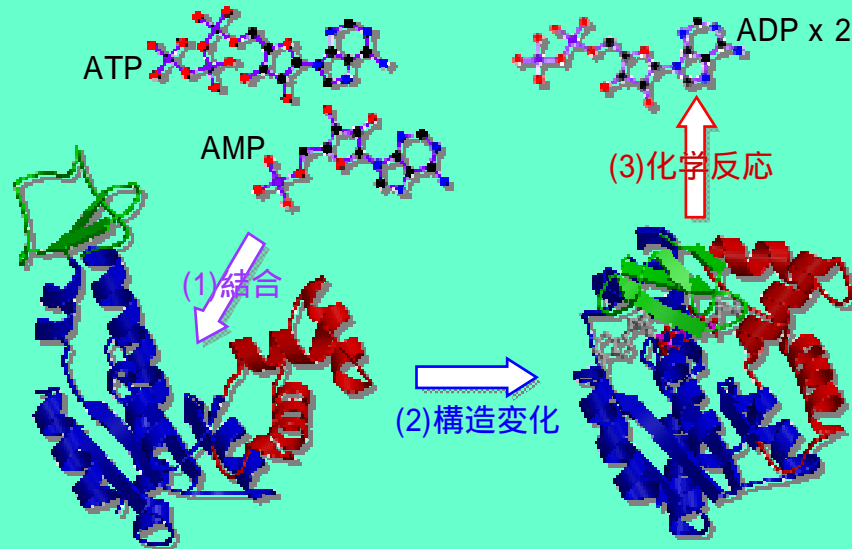
生命活動の分子基盤であるタンパク質などの生体高分子が生体内で担っている機能をシミュレーションによって捉えることにより、分子生物学・細胞生物学の課題を解明し、さらには新たな薬剤開発につなげることを目的とする

タンパク質における生物機能を非平衡過程としてシミュレーションする技術の確立

量子化学計算、分子動力学計算、粗視化モデル計算を総合化する技術の開発

分子生物学・細胞生物学の課題を解明し、さらには新たな薬剤開発に貢献

非平衡過程としてのタンパク質機能



例: アデニル酸キナーゼのリン酸転移反応

このような研究のためには

酵素反応、電子移動、プロトン移動などの量子化学過程のシミュレーションを行う。生体内の環境での巨大タンパク質複合体のシミュレーションをすることによって機能発現機構を明らかにする。及び、巨大・長時間の細胞生物学的問題をメゾスコピックな分子モデルで扱う

しかしながら現時点では、従来の手法を用いても

数万原子系の電子状態の実用的計算手法、巨大超分子複合体の数十マイクロ秒オーダーのシミュレーションの手法、及びメゾスコピックな分子モデルが確立されていない

ボトルネックは

全基底関数の3乗で増える計算時間、メゾスコピックな分子モデルや粗視化モデルが未確立であり、細胞のマルチスケールシミュレーションは、不可能

本グループにおける挑戦的問題解決

巨大系の時間発展を記述するための効率的な方法論の確立とマルチスケールを実現する為の力場の精密化、長時間現象への外挿等の方法論を確立し、時間・空間の情報を持たない細胞生物学との接続の方法論を確立する

さらには、新規方法論を用いて

次世代スーパーコンピュータをフルに活用する事で、計算機中に生体分子を構築し、3階層の協同したマルチスケールシミュレーションにより、生命現象の解明に挑む

これらにより、従来は不可能であった

タンパク質が関わる生物機能を解明し、新規薬剤設計に貢献する計算科学的方法論を構築

(2) 細胞スケールに関する研究

- 研究開発の内容: 細胞を1つの空間と見なし、その中を均質な物として、生命現象を解明するシミュレーションを実現してきたのに対して、各種シミュレーションを統合するための統合プラットフォームの開発と共に、場を有する細胞モデルを構築する。細胞モデルは、理化学研究所にて開発を進めているライブセルモデルを元に各種分化細胞のモデルを構築する為の基盤ツール(CELL-CAD)を開発する。また、各種測定法により得られる細胞の構造、物質の量・移動の情報を基に細胞モデルを構築する。
- 各種細胞内小器官等の局所の精密構造情報、詳細機能情報などを理研グループに提供する。一方支援研究グループはそれぞれの特性を生かしてCELL-CADシステムを用いた「分化細胞モデル」の応用開発研究を進める。細胞内のエネルギー・酸素代謝のシミュレーションを基に、細胞内の場を考慮したシミュレーションに拡張すると共に、細胞内の物質の存在状況をモデル化する。また、肝細胞を対象に細胞集団を対象とした「小葉シミュレーション」の実現を目指し、臓器内の細胞の位置や極性による代謝特性の違いを勘案した細胞集団シミュレーションの構築を進める。構造生物学情報に基づき細胞膜を介した水・イオンの移動の分子動力学シミュレーション研究を推進し、得られた情報を基にCELL-CADシステムの構築に必要な細胞膜機能の実装を行う。アクアポリンやKチャンネルに細胞内空間で結合している種々のタンパク質の機能を勘案したシミュレーション構築を支援する。また細胞内カルシウムの移動シミュレーション、活動電位や筋収縮のシミュレーションを対象に、細胞内の場を考慮したシミュレーションに拡張する。さらに、複数の細胞が集合した状態での電位分布、収縮について研究を進める。インスリン分泌細胞である細胞を対象にしたシミュレーションを基に、場を考慮したシミュレーションへの拡張を図り、細胞内の分泌小胞の移動、開口分泌についてのシミュレーションを実現する。さらに、複数の細胞への拡張により、薬剤反応についてのシミュレーションの実現を目指す。生化学的要素と流体下の分子機能応答も勘案した血小板凝集シミュレーションを構築し、CELL-CADシステムを応用し、単一血小板の刺激応答による血小板の構造変化、膜上に表出される接着分子などのタンパク機能変化への拡張を行い、得られた情報を勘案して、血栓形成シミュレーションの精緻化を進める。細胞内に生じる力学反応を再現する、アクチンの重合・脱重合のシミュレーションを拡張して、細胞内の場を考慮したシミュレーションの実現を目指す。
- 研究開発の優位性: 細胞スケールでのシミュレーション研究では、基となるシミュレーションでは独自に開発され個々の研究は世界的に評価された物で、その優位性は明らかである。細胞を1つの袋と見なしており、細胞内を均一な物としてとらえている。本研究は、各シミュレーションに場の概念を付加し、細胞内外の濃度分布、反応の場を考慮したシミュレーションに拡張することにより、実際の細胞を反映した不均一な細胞シミュレーションを実現する点に独創性がある。開発中のVCADデータは、工業の分野においてCAD(設計)、CAM(製造)等と同じデータでシームレスに実現することに成功している。既に構造解析、流体解析、鋳造解析と同じVCADデータで解析することに成功している。このVCADデータで記載された、生きている細胞の情報であるライブセルモデルを用いることにより、様々なシミュレーションを同じモデルで実現することを目指している。また、このことより、異なるシミュレーションを統合して異なる事象のシミュレーションを連結して行うことが見込める。このような細胞の統合シミュレーションはこれまでに全く実現されていない。また、本提案は細胞内に限定する物ではなく、複数の細胞に拡張することにより数10細胞の組織レベルへの応用が、細胞内の場の分割数を細かくすれば、分子レベルへの展開も可能である。さらに、場を考慮しないシミュレーションでも、複雑な生命現象に対応するために、大規模な計算コストが必要となっており、パソコンレベルで計算することは困難である。これに加えて、場を考慮したシミュレーションでは、その場毎に、従来のシミュレーションを行う必要がある。一例として、細胞を20nmの分解能で記載した場合、必要な場の数は10億ボクセルであり、これまでの10億倍の計算コストが必要である。さらに、複数のシミュレーションを連結することを考慮すると、膨大な量の計算を処理する仕組みが必要である。VCADデータは並列処理が容易な構造となっている。これまでに、量子化学計算と分子動力学計算においては、国内で独創的で優れた方法論、ソフトウェアが蓄積されてきている。それらの蓄積を最大限生かし、それらを基盤とした新たな方法論、ソフトウェアの開発を目指す。