インシリコ解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
河野　秀俊（QST量子生命科学研究所・副所長）

ウェットデータとドライデータの統合解析による分子モデリング支援

補助事業参画者（所属・職名）
櫻庭　俊（QST量子生命科学研究所・チームリーダー）、松本　淳（QST量子生命科学研究所・主幹研究員）、石田　恒（QST量子生命科学研究所・上席研究員）
Amarjeet Kumar（QST量子生命科学研究所・研究員）、Chan Wai Soon（QST量子生命科学研究所・研究員）

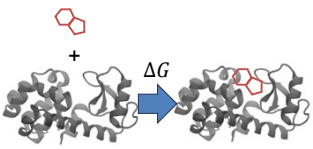
高度化における研究背景・目的

近年のクライオ電子顕微鏡による単粒子構造解析や機械学習にもとづくアルファフォールドによって、タンパク質の立体構造解析はゲームチェンジが起こり格段に進んだ。しかし、決定される構造は本質的に静的な構造（電顕ではいろいろな状態の構造が得られるが、非常に多数の分子の平均構造）であり、動的に構造が変化する領域の構造情報を実験的に得ることはできない。創薬のターゲットとしては、静的な構造のみならず遷移状態の構造も非常に重要であり、このような構造解析ではMDシミュレーションのようなインシリコ解析は必要不可欠である。
コロナワクチン開発に見られるように、RNA、抗体やペプチドといった核酸医薬、抗体医薬や中分子医薬の開発が注目されている。これらの分子は、構造がフレキシブルであるだけでなく生体中でさまざまな修飾が入るため、国内外で使われている既存の力場パラメータだけでは安定性を評価できない。また、高分子医薬に用いられるタンパク質の生産性や発現時の機能はタンパク質の安定性により左右される。人に投与する医薬品では抗原性を上げないために最小限の改変でタンパク質の安定性を担保することが望まれる。また、診断薬等では生産性を重視して配列改変を行うことが必要とされている。
そこで、ペプチドを融合した新規機能性タンパク質設計方法の確立、単粒子クライオ電顕解析、X線及び中性子散乱実験、AFMやNMRによって取得された構造データや生化学データと我々の分子動力学計算及びバイオインフォマティクス解析データを統合した解析方法の確立、ベイズ推定法にもとづく不均一な系を扱える新たなアルゴリズムの開発やその実装を行い、方法の多機能化、予測精度の向上及び高速化等の高度化を行う。高度化した方法は、支援に供する。

高度化の成果

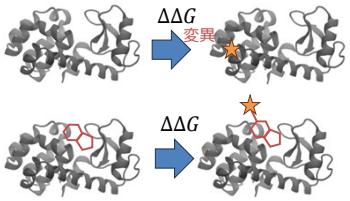
自由エネルギー計算パイプラインの開発

FEP-ABFE法: リガンド結合の安定性を評価する自由エネルギー計算



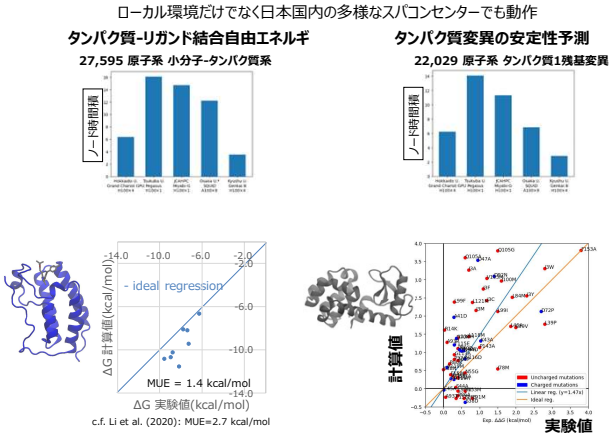
絶対自由エネルギー差
（≒結合定数）を計算できる

FEP/REST法: 構造の一部が変化する時の自由エネルギー差



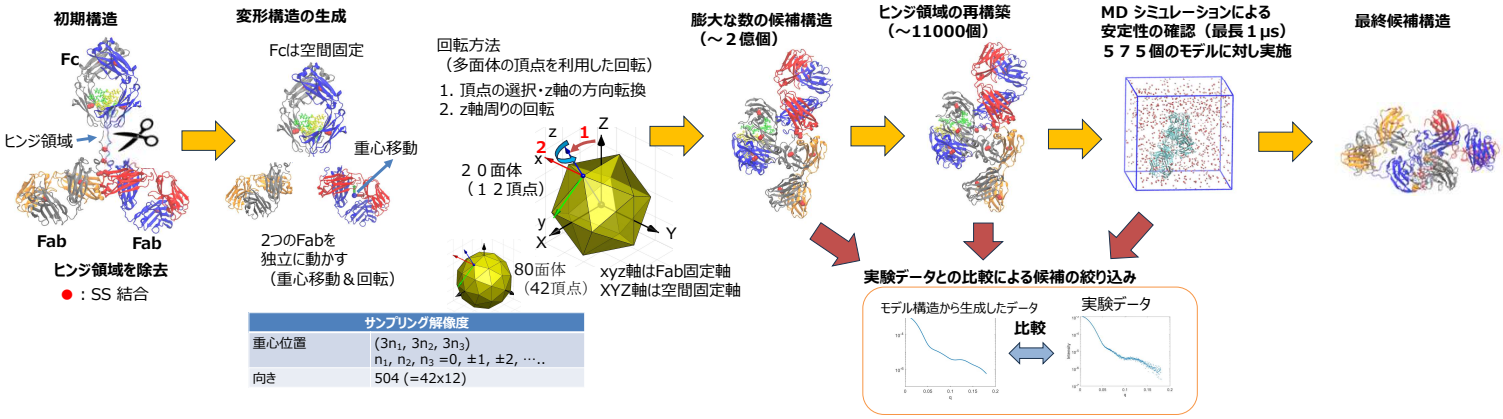
相対自由エネルギー差
（≒結合定数**比**）を計算できる

ローカル環境だけでなく日本国内の多様なスパコンセンターでも動作



網羅的構造探索法（Exhaustive Search）の開発

酸性溶液中でのIgGの構造探索を例として



サンプリング解像度	
重心位置	$(3n_1, 3n_2, 3n_3)$ $n_1, n_2, n_3 = 0, \pm1, \pm2, \cdots..$
向き	504 (=42x12)

今後の発展

自由エネルギー計算パイプライン:
普及活動: ツールの宣伝を行いつつ普及を図る。
手法・ツールの改良: 主に企業ユーザーから複数のフィードバックを頂いており、アルゴリズムの改良を含めさらなるアップデートを行う。
Exhaustive search:
手法の公開と標準化: アルゴリズムを公開し、構造解析コミュニティにおける汎用的なツールとしての普及を目指す。
解析対象の拡大： IgG以外の柔軟なタンパク質複合体への適用を広げ、より広範な生体分子の動的構造解析を実現する。
実験データの統合深化： 現在のSAXS/SANSに加え、中性子散乱、NMR、AFMなどの異なる時間・空間分解能を持つデータをベイズ推論の枠組みに統合し、予測精度をさらに向上させる。

この研究発表の内容に関する利益相反事項はありません。