

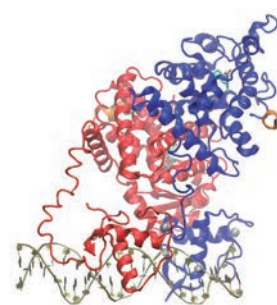
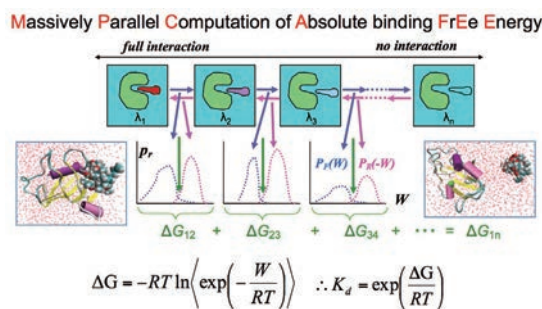
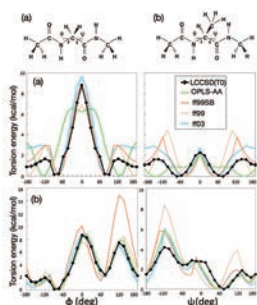
計算科学を駆使した物理の基本法則に基づく分子レベルの生命科学研究と創薬応用  
Molecular life sciences and drug discovery based on physics and computational science

生体分子の未知の振る舞いを物理法則で明らかに

生命の営みを突き詰めると生体内での原子・分子の反応や動的振る舞いに帰着しますが、その運動は量子力学や統計熱力学などの物理法則に支配されています。タンパク質、DNAやRNAなどの生体高分子を量子力学に基づいてモデル化し、その水中や細胞内での動的振る舞いを統計熱力学で定式化して、スーパーコンピュータを駆使してシミュレートする事が可能になって来ました。このシミュレーションが生体分子の未知の振る舞いを予測できるようになると、例えば新しい化合物が薬として生体高分子に作用するか否かの判断がシミュレーションで出来るようになり創薬への応用が可能です。水分子、低分子化合物とタンパク質や核酸などの生体高分子の物理的相互作用は分子力場で記述されますが、我々は先進的な電子構造計算を駆使して、統一的高精度な分子力場の開発を進めています。シミュレーションの結果は実験データと定量的に比較検証される必要がありますが、タンパク質と薬候補化合物との結合自由エネルギーを非平衡統計力学のJarzynski等式を用いて導出する方法を開発して、薬開発の中で頻繁に測定される解離定数との定量的な比較を可能にしました。この方法を京コンピュータで効率的に実行出来る様にして一般公開して広く使われる様になっています。タンパク質の力場と同じ方針に基づいてDNAの高精度力場の開発に成功して、核内受容体とDNAの複合体に薬が相互作用している状態を精度良くシミュレーション出来る様になりました。先進的なコンピュータを駆使したシミュレーションで生命科学の土台を構築します。

Physical research on thermal dynamics of biomolecules

All life activities are based on molecular interactions in atomic scale, which are governed by physical laws such as quantum mechanics and statistical thermodynamics. Because of recent advance in supercomputer it is getting possible to perform molecular dynamics simulations of biomolecules such as protein, DNA and RNA after building up accurate molecular models based on quantum mechanics. If the molecular dynamics simulations are accurate enough, we might predict the medical activity of new drugs by computer simulations and it will promote the computer aided drug design. Molecular interactions between water, small compounds, and large biomolecules such proteins and nucleic acids are described by molecular mechanical force field. Using high-level quantum mechanical theory we are developing more accurate unified force field than traditional ones. Using nonequilibrium Jarzynski identity we developed massively parallel computational method of binding free energy (MPCAFEE), which made it possible to quantitatively compare the calculated binding free energies with experimental binding constants commonly measured in the drug development. We implemented efficient MP-CAFEE program to K computer, which is widely used. Recently we succeeded to improve the accuracy of DNA force field in consistent way with the protein force field. It enables highly accurate molecular dynamics simulations for the protein and DNA complex system with drug small molecules. We will continue the research to make concrete physical basis for the life science.



1 タンパク質主鎖の高精度量子力学計算  
Quantum calculation for protein backbone

2 非平衡統計力学結合自由エネルギー計算法  
Nonequilibrium free energy evaluation

3 核内受容体- DNA複合体の分子動力学  
Dynamics of nuclear receptor on DNA



特任教授  
**藤谷 秀章**  
Hideaki FUJITANI, Project Professor  
専門分野: 理論物理、計算科学、分子生物学  
Specialized field: Theoretical physics, Computational science, Molecular biology  
E-mail: fjtani@nifty.com



特任准教授  
**山下 雄史**  
Takefumi YAMASHITA  
Project Associate Professor  
専門分野: 化学反応理論、分子動力学  
Specialized field: Chemical reaction theory, Molecular dynamics  
E-mail: yamashita@lsbm.org

藤田 恵子 特任助教  
Keiko SHINODA  
Project Research Associate