

マルチスケールシミュレーションを用いた環状ペプチドの構造予測

(富士通¹⁾) ○眞鍋 敏夫¹・谷田 義明¹・寺島 千絵子¹・佐藤 博之¹

Structure prediction of cyclic peptides using multi-scale simulation

(¹*Fujitsu Limited*) ○Toshio Manabe¹, Yoshiaki Tanida¹, Chieko Terashima¹, Hiroyuki Sato¹

In recent years, middle-molecule drugs using cyclic peptides are attracting much attention. However, since peptides have many structures, it is difficult to predict stable structures. We are developing a method to determine the conformation of amino acid residues by a combinatorial optimization problem and narrow down the initial structure for molecular dynamics (MD) calculation.

Digital Annealer developed by Fujitsu was used as a system to solve combinatorial optimization problems. As a result, the optimum combination of coarse-grained amino acids arranged on the grid points was obtained. Distance-dependent interaction potentials were applied between non-bonding residues and Go model-based potentials were applied between bonding residues. In the MD calculation, the stable structure was searched by the enhanced ensemble method.

We evaluated the results of structural search by coarse-grained molecular simulation and MD calculation for cyclic peptides such as 6AWK.

Keywords : Aziridine; Cyclic Peptides, Molecular Dynamics, Coarse-grained Model, Lattice Model, Combinatorial Optimization

近年、特殊環状ペプチドを用いた中分子医薬品が注目されている。ただしペプチドは非常に多くの構造を取るため、創薬で重要な安定構造の予測は困難である。我々は、環状ペプチドの構造を分子動力学 (MD) 計算で予測する際に、アミノ酸残基の配置を組合せ最適化問題で決定し、初期構造を絞り込むことで、構造探索を効率的に行う方法を開発している。

組合せ最適化問題を高速に求解するシステムとして、富士通が開発したデジタルアニーラを使用した¹⁾。これにより、アミノ酸残基ごとに粗視化した粒子を、位置の定まった格子点上に配置する最適な組合せを高速に得られた。このとき、ノンボンディングな残基間には距離に依存した相互作用ポテンシャルを、ボンディングのある残基間には Go モデルに基づく角度や二面角等の値に応じたポテンシャル²⁾を与えた。MD 計算の初期構造には、粗視化モデルの安定構造から構築した全原子モデルを用い、拡張アンサンブル法により構造探索を行った。

今回、6AWK などの環状ペプチドについて、粗視化分子シミュレーションと MD 計算による構造探索結果を評価した。詳細は当日発表する。

1) M, Sao et al. *FUJITSU*. **69**, 4 (2018), 77-83.

2) C.Clementi, H.Nymeyer, J.N.Onuchic, *J. Mol. Biol.* (2000) **298**, 937-953