

TSUBAME 共同利用 平成 27 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 タンパク複合体相互作用の計算
英文: Calculations of Protein-complex interaction

利用課題責任者 石川俊平
Shumpei Ishikawa

所属 東京医科歯科大学 難治疾患研究所
Affiliation Tokyo Medical and Dental University
URL <http://www.tmd.ac.jp/mri/>

邦文抄録(300 字程度): タンパク複合体におけるタンパクとタンパクとの相互作用の計算シミュレーションは創薬過程における創薬ポイントの探索に重要な情報となる。分子動力学等を用いた計算において、タンパクとタンパクとの相互作用や、それによる構造変化を正確に推定するには比較的長時間でのシミュレーションが重要であり、そのために多くの計算リソースが必要である。本研究ではがん関連遺伝子の結晶構造情報を用いて、タンパク複合体内や化合物-タンパク間の相互作用、それによる構造・エネルギーの変化を分子動力学計算等のシミュレーションによって解析し生体活性のメカニズムを示唆する結果を得た。

英文抄録(100 words 程度): Simulations of the protein-protein interactions in complex provide important information at the stage of the finding druggable regions in proteins in the drug discovery process. For the accurate estimation of the structural changes at the interaction, it is important to do the molecular dynamics simulations for a relatively long time, and many computational resources are needed for the purpose. Using crystal structure information of the cancer-related protein, we conducted the molecular dynamics simulations of the interactions inside protein-protein and protein-ligand complexes, and analyzed their related changes in the structure and energy, then we got the results which suggest a mechanism of the bioactivity.

Keywords: 5つ程度

背景と目的

本研究ではがん関連遺伝子の結晶構造情報を用いて、タンパク複合体の相互作用、それによる構造・エネルギーの変化を分子動力学計算等のシミュレーションによって解析し生物活性のメカニズムを同定することが目的である。近年のがんゲノムシーケンシングの発達により癌のドライバー遺伝子が多く同定されているが、そのなかで現在の創薬技術で標的となるいわゆる druggable protein の数は限られており、有効な治療薬の開発には、タンパク-タンパク相互作用 (Protein-Protein Interaction: PPI) の詳細なメカニズムの解明も重要となってくる。このような目的には複合体の長時間のシミュレーションによる特異的構造の発見やタンパク-タンパク、タンパク-低分子相互作用のメカニズムの解明が重要となる。

概要

タンパク複合体におけるタンパクとタンパクとの相互作用の計算シミュレーションは創薬過程における創薬ポイントの探索に重要な情報となる。分子動力学等を用いた計算において、タンパクとタンパクとの相互作用や、それによる構造変化を正確に推定するには比較的長時間でのシミュレーションが重要であり、そのために多くの計算リソースが必要である。本研究ではがん関連遺伝子の結晶構造情報を用いて、タンパク複合体内や化合物-タンパク間の相互作用、それによる構造・エネルギーの変化を分子動力学計算等のシミュレーションによって解析し生体活性のメカニズムを同定することが目的である。

結果および考察

本課題では、がん関連シグナルタンパクに関して既知の結晶構造を用いた初期構造を構成し、野生型および

がん特異的な変異型に関してそれぞれ 1 マイクロ秒の長時間分子動力学シミュレーションを実施した。計算結果の長時間軌道データに関して平均二乗偏差 (RMSD) に基づくクラスタリングを適用することで、野生型およびがん特異的に現れる安定構造の抽出を行い、インシリコスクリーニング等の創薬プロセスで利用するために重要な生体活性メカニズムに関する情報を得た。また、特にがん特異的に現れる 2 構造を介し構造として再度 0.5 マイクロ秒の分子動力学シミュレーションを実施することで、構造安定性の検証を行った。

がん関連シグナルタンパク複合体の解析においては水分子を含めて総数 53646 原子 (変異型では 53436 原子) の構造に対して、GROMACS 5.1.1 を用いてシミュレーション時間 1 μ s の解析を行った。計算には TSUBAME 2.5 の Thin ノード (S キュー) を 16 台占有し、ノードごとに 6 プロセス (12 スレッド) の解析ルーチンを起動することで合計 192 並列を利用した。また、各 Thin ノードに搭載される 3 台の GPU も利用することで、CPU/GPU 併用、MPI 並列化、OpenMP 並列化と GROMACS ソフトウェアが対応する複数の並列化機構を最大限活用して計算を高速化した。1fs 刻みのシミュレーションでは、およそ 50ns/day の計算速度を得ることができた。また、実効浮動小数点演算数としておよそ 4TFLOPS の値を記録した。(GROMACS ソフトウェアによる記録値)

まとめ、今後の課題

本年度は、昨年度実施したパイロットシミュレーションによる計算量見積もりに基いて実際に創薬ターゲットとなるがん関連シグナルタンパク質に関する長時間の分子動力学シミュレーションを実施した。概ねトラブルなく想定通りの計算資源を利用し、野生型とがん特異的構造との構造の相違やエネルギー変化など、静的な結晶構造データからは得ることができない、創薬プロセスで活用可能な多くのデータを得ることができ点において、目的を達成できたと言える。来年度以降の研究課題においては、今年度得られたシミュレーション軌道の解析結果からインシリコスクリーニングのための目標構造を抽出し、創薬プロセスを進める予定である。