

TSUBAME 共同利用 平成 26 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 低分子化合物とタンパクとの相互作用の計算
英文: Calculations of Protein-Small molecule 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 & Dental University
URL: <http://www.tmd.ac.jp/mri/>

邦文抄録(300 字程度): 低分子化合物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ヒット化合物の探索や、化合物最適化の段階で重要な情報となる。分子動力学等を用いた計算において、化合物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。がん関連遺伝子の結晶構造情報を用いて、活性化合物や候補化合物との相互作用、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活性化合物のメカニズムを示唆する結果を得た。

英文抄録(100 words 程度): Simulation of the interaction between small molecules and proteins is important at the stage of the hit discovery and the compound optimization in the drug discovery process. For the accurate estimation of the structural changes at the interaction, it is important to do the molecular dynamics simulation for a relatively long time, and many computational resources are needed for the purpose. Using crystal structure information of the cancer-related gene, we did the molecular dynamics simulation of the interaction with the active compound, and its related changes in the structure and energy, and we got the results which suggest a mechanism of the active compound.

Keywords: タンパク-タンパク相互作用、結晶構造、分子動力学、低分子-タンパク相互作用

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、既知の活性化合物や候補化合物との相互作用、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活性化合物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、そのなかでポケットの存在するキナーゼ。酵素など現在の創薬技術で標的となるいわゆる druggable protein の数は限られている。多くの癌ドライバータンパクを対象とした低分子化合物の開発には、タンパク-タンパク相互作用(Protein-Protein Interaction:PPI)阻害剤や、酵素ポケット以外の構造を標的とすることも重要となってくる。このような化合物の開発にはタンパク構造や、低分子との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-低分子相互作用のメカニズムの解明が重要となる。

概要

低分子化合物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ヒット化合物の探索や、化合物最適化の段階で重要な情報となる。分子動力学等を用いた計算において、化合物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、既知の活性化合物や候補化合物との相互作用、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活性化合物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

癌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計 53646 原子の構造に対して

GROMACS 5.0.4 を用いてシミュレーション時間 600nsec 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)

癌関連転写因子と低分子化合物の計算においては、水分子を含めて総計 189666 原子で構成されるより大規模な構造に対して、同様に GROMACS を用いた分子動力学シミュレーションを行った。本シミュレーションでは Thin ノードを 24 台占有し、CPU 288 コアに加えて GPU を 72 台用いた並列計算を行い、280nsec の解析を完了した。本計算では、1fs 刻みのシミュレーションでおよそ 20ns/day の計算速度が得られ、実効浮動小数点演算数は約 8TFLOPS であった。

主に空間分割による並列化を行う分子動力学計算の性質上 GROMACS でのシミュレーションには並列度に上限が存在するが、本課題においては利用初期に様々な並列数やノード構成での計算を試行し、最適な設定を調査した。上記の構成は両シミュレーション系に関してほぼ上限に近い並列数を確保しており、TSUBAME2.5 ハードウェアで実現できる最大限の計算速度を得られていると考えられる。

まとめ、今後の課題

当該年度はパイロット的シミュレーションによりどの程度の計算量が必要かを見積もることができ、次年度の運用に活用することが出来た点において概ね目的を達成出来たと言える。