

超並列計算機を用いた生体分子解析

一疾病関連蛋白質解析と世界最小蛋白質設計への応用一

関嶋政和, 本田真也, 野口保

独立行政法人 産業技術総合研究所

{m.sekijima, s.honda, noguchi-tamotsu}@aist.go.jp

概要:

現在、地球シミュレータや Blue Gene/L を始めとしたスーパーコンピュータ、超並列計算機により今までには考えられなかったような系の生体分子の計算が可能になってきている。しかし、過去の計算機よりも高速な計算機が実現されたとしても、過去の計算機と異なるパラダイムの計算が行われているとは言い難い。そこで、本研究では、大規模な分子動力学シミュレーションに基づいた自由エネルギー地形解析システムの開発を行い、本システムを用いたプリオンタンパク質の構造解析と、世界最小タンパク質の構造設計に向けた取り組みについて報告する。

1 はじめに

生体分子の構造と機能には相関があることが知られている。しかし、Protein Data Bank (PDB)にある rigid な(氷のような)構造と異なり、実際の生体分子は細胞中で揺らぎながら機能を果たしていることから、PDB にある rigid な構造から機能を予測することは容易ではない。また、生体分子の構造、ダイナミクス、安定性、機能に関して定量的な理解を行うことは非常に重要な計算生物学の問題となっている。

本研究では、生体分子の揺らぎを求めるために分子動力学シミュレーションを用いた。計算機の性能の急速な進歩は、分子動力学シミュレーション(Molecular Dynamics, MD)による生体分子の構造や揺らぎを理解することを可能にしている[3]。生体分子の揺らぎや折り畳みの熱力学、動力学を解析するために、本研究では自由エネルギー地形解析システムの開発を行った。生体分子の自由エネルギー計算は、生体分子のフォールディング(折り畳み)やアンフォールディング、リガンドとレセプターや酵素との結合の解析などに用いられている。

2 自由エネルギー解析システム

本システムでは、Blue Gene/L で行った大規模 MD シミュレーションによる構造サンプリングの結果から、直接自由エネルギー地形を解析することを可能にしている。

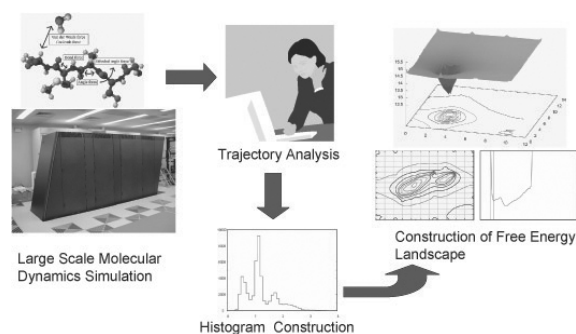


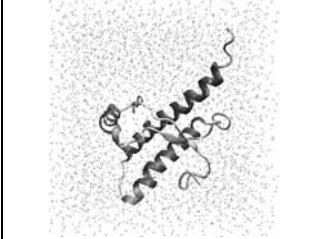

図 2.1 自由エネルギー地形解析システムのアウトライン

本システムでは、1) MD シミュレーションで得られたトラジェクトリ(軌跡)に対し、反応座標を設定、2) 反応座標における確率密度を求め、3) 確率密度から自由エネルギーを求める。自由エネルギーの値は、 $F = -R T \ln P$ (P はある構造が存在している確率、 R は気体定数、 T は温度) から求める。

3 結果

本研究では、表 3.1 に示す異なるタンパク質を用いて自由エネルギー地形を構築する。シニョリタンパク質は、本論文の著者の一人により設計、合成、構造決定された世界最小のタンパク質である[3]。

表 3.1 データセット

プリオンタンパク質 (PDBID:1XYX)	シニョリタンパク質 (PDBID:1UAO)
112 残基 (1,794 原子) 3,868 TIP3P 水分子 1Na イオン total: 13,399 原子	10 残基 (138 原子) 2,270 TIP3P 水分子 2 Na イオン total: 6,950 原子
	

本研究では、Blue Gene/L の 64 プロセッサを用いた。プリオンタンパク質のシミュレーションは、500K において異なる初期速度の 30 ナノ秒のシミュレーション 20 通り行った。また、シニョリタンパク質のシミュレーションは、315K において 1 μ 秒のシミュレーションを行った。表 3.1 においては、シニョリタンパク質は天然構造を示しているが、シミュレーションの初期構造は elongation state (伸ばした状態) としている。

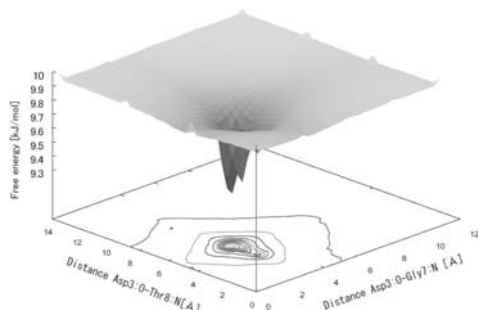


図 3.1 プリオンタンパク質の Rg と RMSD に対する自由エネルギー地形

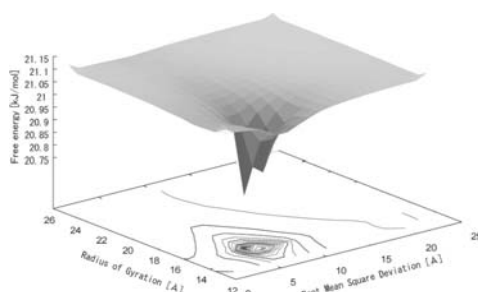


図 3.2 シニョリタンパク質の Asp3:O-Gly7:N と Asp3:O-Thr8:N 間の距離に対する自由エネルギー地形

図 3.1 はプリオンタンパク質の慣性半径 (Radius of Gyration, Rg) と初期造からの RMSD (Root Mean Square Deviation) に対する自由エネルギー地形である。この図は、マウスのプリオンタンパク質には、2 つの安定状態があることが明らかになった。本シミュレーションには、460800CPU 時間必要とされた。

図 3.2 はシニョリタンパク質の水素結合を作る原子間の距離での自由エネルギー地形である。本田らは、典型的な野生型のタンパク質のフォールドとアンフォールド状態のエネルギーギャップが大きいことに比べると、小さいことを示している。本研究では、このようなエネルギーギャップの小さな人工タンパク質の自由エネルギー地形も求められることを示した。本シミュレーションでは、230400CPU 時間が必要とされた。

4 まとめ

本研究では、Blue Gene/L で行った大規模 MD シミュレーションから自由エネルギー地形を直接求めるシステムを開発した。次いで、このシステムを用いてプリオンタンパク質とシニョリタンパク質の解析を行った。プリオンタンパク質は、正常構造から異常構造に変化することで疾病を引き起こすが、本研究ではフォールディング中間状態があることが示された。また、フォールドとアンフォールド状態間のエネルギーギャップが小さい人工タンパク質の自由エネルギー地形が求められることが示された。現在、より安定な人工タンパク質設計に向けてシミュレーションを行っており、さらに実証を行っていく予定である。

参考文献

- [1] M. Karplus et al., Molecular Dynamics and Protein Function, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 102, 2005, pp. 6679-6685.
- [2] M. Sekijima, et. al., Molecular dynamics simulation of dimeric and monomeric forms of human Prion protein: Insight into dynamics and properties, *Biophysical Journal*, 85, 2003, pp. 1176-1185.
- [3] S. Honda et al., 10-residue folded peptide designed by segment statistics, *Structure*, 12, 2004, pp. 1507-1518.