

課題名 (タイトル) : タンパク質機能解析に向けた超並列カスケード型シミュレーション手法
の構築

利用者氏名 : ○原田 隆平

理研での所属研究室名 : 情報基盤センター 計算工学応用開発ユニット

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

タンパク質は熱揺らぎを効率的に利用し、柔らかに構造変化することで機能を発現する。故に、タンパク質の柔らかなダイナミクスを調べることは、機能を理解する上で重要である。そのためには、ダイナミクスを規定している自由エネルギー地形を探索しなければならない。タンパク質は多自由度複雑系であるので、地形は多数の準安定状態が存在する起伏の激しい多谷構造をもち、有限時間の分子動力学シミュレーション (Molecular Dynamics simulation: MD) による構造探索では、準安定構造の1つにトラップされてしまう可能性が高いため、効率的な地形計算が困難である。一般的に、機能に関するタンパク質の柔らかなダイナミクスは、通常の MD では到達することが困難な長時間領域(ミリ秒～秒)で観測される遅い運動である場合が多い。例えば、フォールディング過程や、機能に関するドメイン運動などである。最近では、タンパク質に特化した MD 専用計算機を設計することにより、ミリ秒スケールの MD が実現し始めているが、専用計算機を使用できる環境は限られるため、現実的に利用可能な PC クラスタを用いて、タンパク質の柔らかなダイナミクスを実用的な実行時間内で観察することは困難である。加えて、これらの運動は確率的に非常に起こりにくい「レアイベント」であるため、仮に長時間の MD を実行できたとしても再現できる保証はない。以上の様な問題点から、タンパク質機能に関する重要な構造変化を再現・予測し、ダイナミクスを規定している自由エネルギー地形を効率的に計算可能な手法を構築することが本研究課題の目的である。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本年度は、長時間 MD に代えて、初期構造の異なる短時間 MD を超並列的に実行する「カスケード

型超並列シミュレーション」の概念を拡張したタンパク質構造サンプリング法を開発した。具体的には、構造探索空間の探索履歴を参照にして、出来るだけ重複した構造空間を再探索しないアルゴリズムを設計することで効率的な構造探索を実現する ”Self-Avoiding Conformational Sampling: SACS)”を開発した。SACS では、構造探索のサイクルにおいて、1 つ前のサイクルで初めて検出されたタンパク質構造を次のサイクルの初期構造に選択し、短時間 MD(ピコ秒オーダー)をリスタートすることで、出来るだけ重複しない構造空間を効率的に探索する。サイクル毎に、初めてサンプルされたタンパク質構造から短時間 MD をリスタートさせることで、構造遷移が加速され、効率的な構造探索が実現する。具体的には、反応座標空間に射影されたタンパク質構造分布(ヒストグラム)を参照することで、サイクル毎に初めて出現した状態を特定し、重要な初期構造とする。

3. 結果

SACS の構造サンプリング効率を検証するため、マルトース結合タンパク質(370 残基)に適用し、open-closed 構造変化の再現を試みた。計算結果として、SACS を適用することにより、ナノ秒オーダーの計算時間でレアイベントを再現出来た。比較として、通常の MD を 1 マイクロ秒実行したところ、同じ構造変化を再現することが出来なかった事実から、SACS の計算効率の高さが伺える。

4. まとめ

本年度は、構造空間の探索履歴を参照にすることで、初期構造を選択・構造リサンプリングのサイクルを繰り返す ”Self-Avoiding Conformational Sampling (SACS)”を開発し、タンパク質の大規模

構造変化・天然構造予測に適用し、本手法の有用性を検証した。

5. 今後の計画・展望

今後の計画として、SACS を様々なターゲットに適用し、タンパク質の機能解明を目指す。

6. 利用がなかった場合の理由

該当無し