

分子スケールシミュレーションの 今後の展望(産業応用に向けて)

理化学研究所

杉田 有治

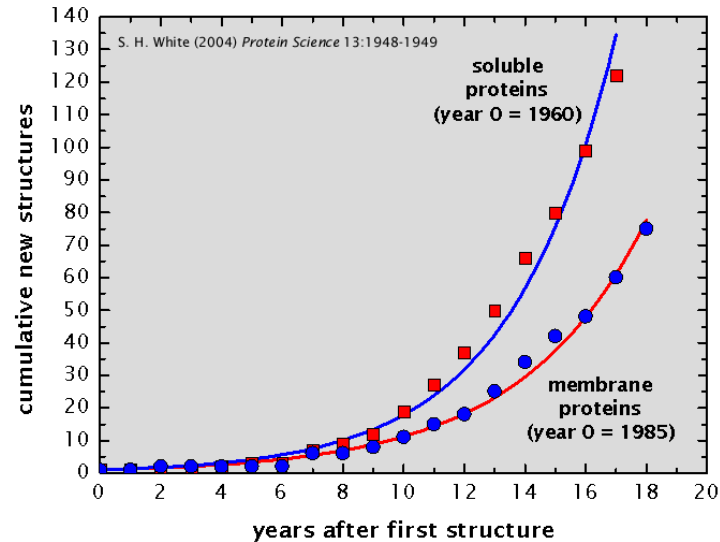
アウトライン

- 膜タンパク質の重要性
 - 立体構造の増加
 - 構造変化の重要性
- 膜タンパク質の分子動力学シミュレーション
 - カルシウムポンプとは
 - フォスフォランバンとの相互作用
- ペタコンでのシミュレーションの展開
 - 高速で正確な計算が実現する
 - 大量の情報処理により、実験と直接比較する

膜蛋白質の立体構造の増加

1. 膜蛋白質の立体構造数の急激な増加

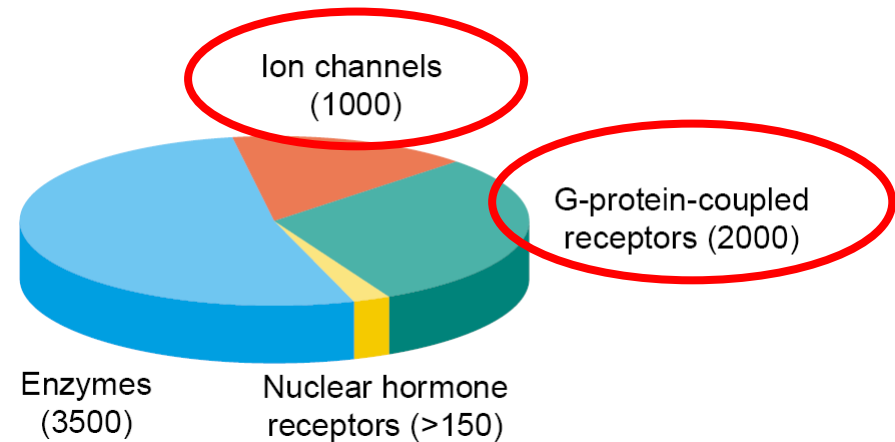
(White et al. 2004)



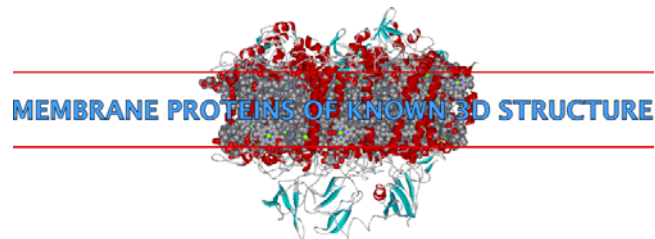
2. 膜蛋白質は重要な創薬ターゲットである

予測される創薬ターゲットの総数

(Terstappen et al. 2001)



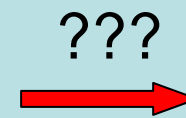
http://blanco.biomol.uci.edu/Membrane_Proteins_xtal.html



Unique proteins* in database = 144.

Number of coordinate files in database = 325.

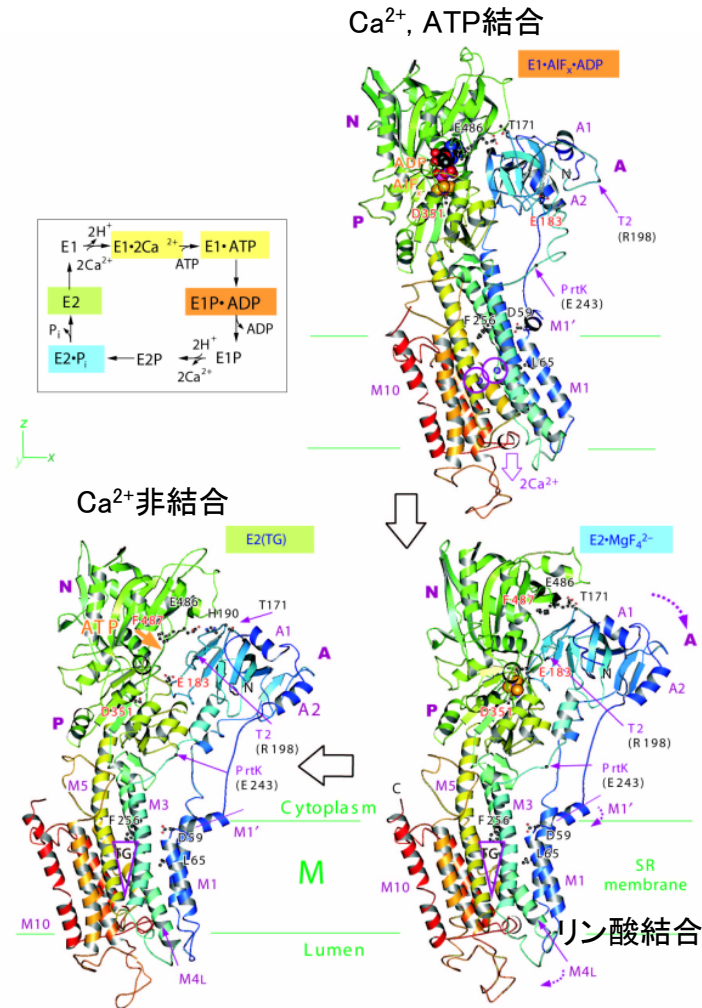
膜蛋白質の
立体構造



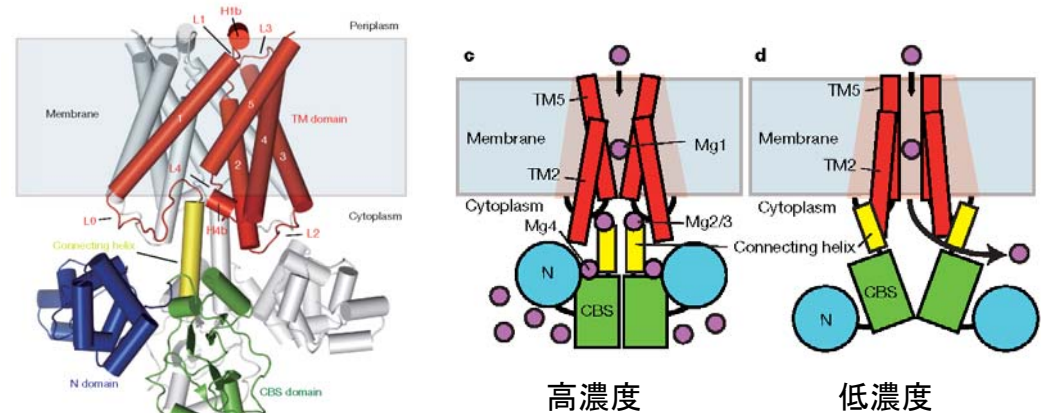
機能解析・
創薬

膜蛋白質の構造変化の重要性

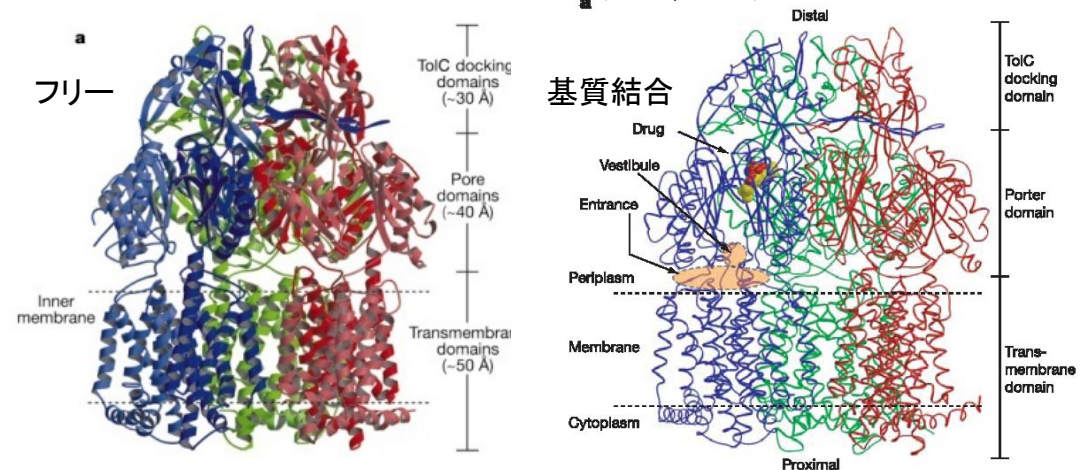
SR Ca²⁺-pump
Toyoshima et al. (2000, 2002, 2004)



MgtE Mg²⁺ transporter
Hattori et al. (2007)



AcrB transporter
Murakami et al. (2002, 2006)

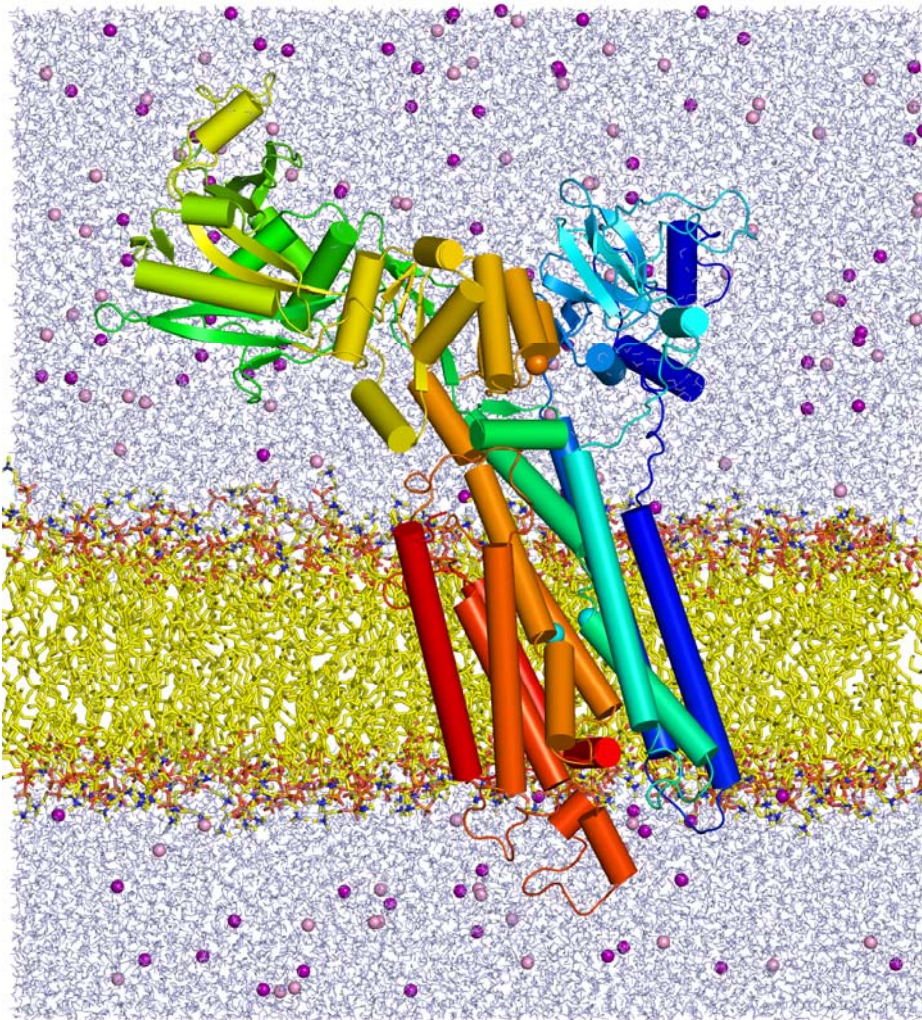


3. 機能を理解するためには、ダイナミクスを考慮した解析が必要

膜内での蛋白質の分子動力学計算が可能に

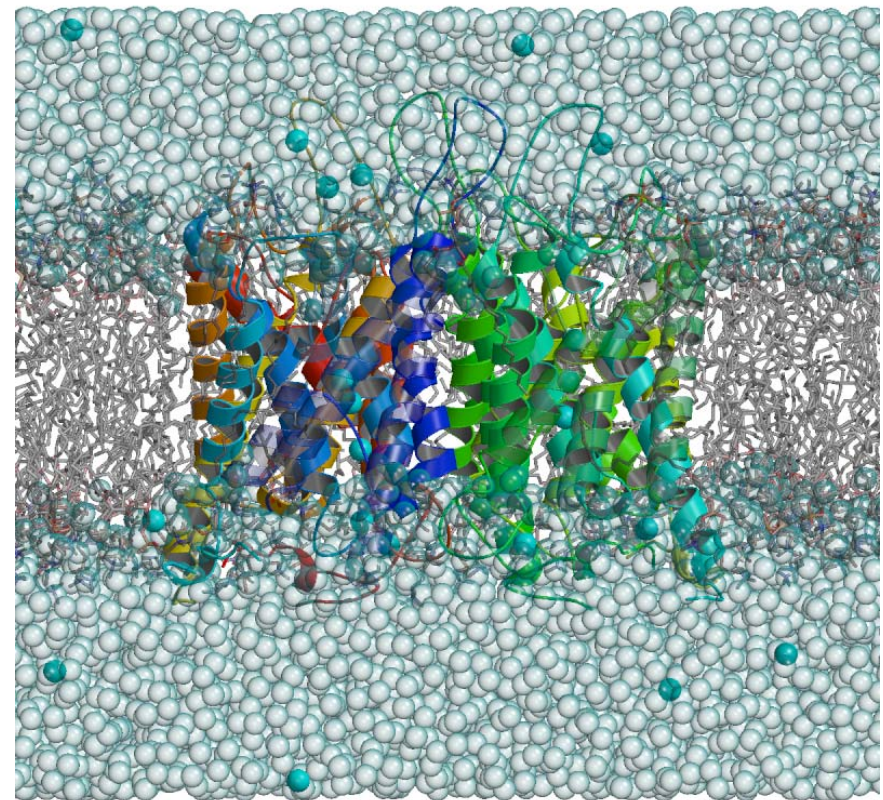
筋小胞体カルシウムポンプ

Sugita et al. *JACS* (2005)



水透過チャネルAquaporin

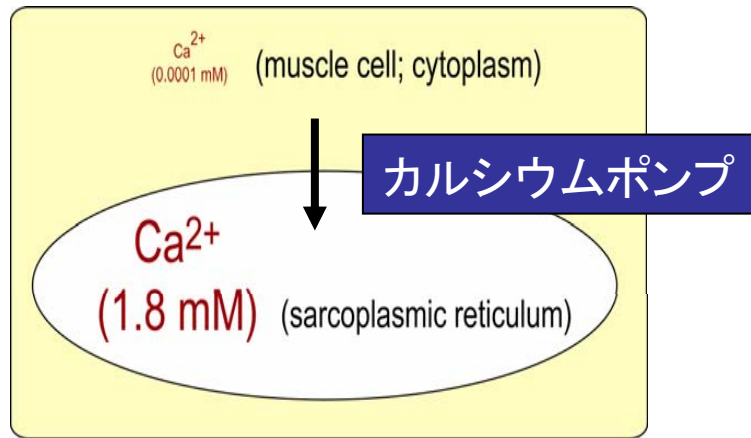
Hashido, Ikeguchi, Kidera *FEBS Lett.* (2005)



64CPUのPCクラスタ(Myrinet接続)を用いて
30nsの計算を行うために、2,3ヶ月を要する。

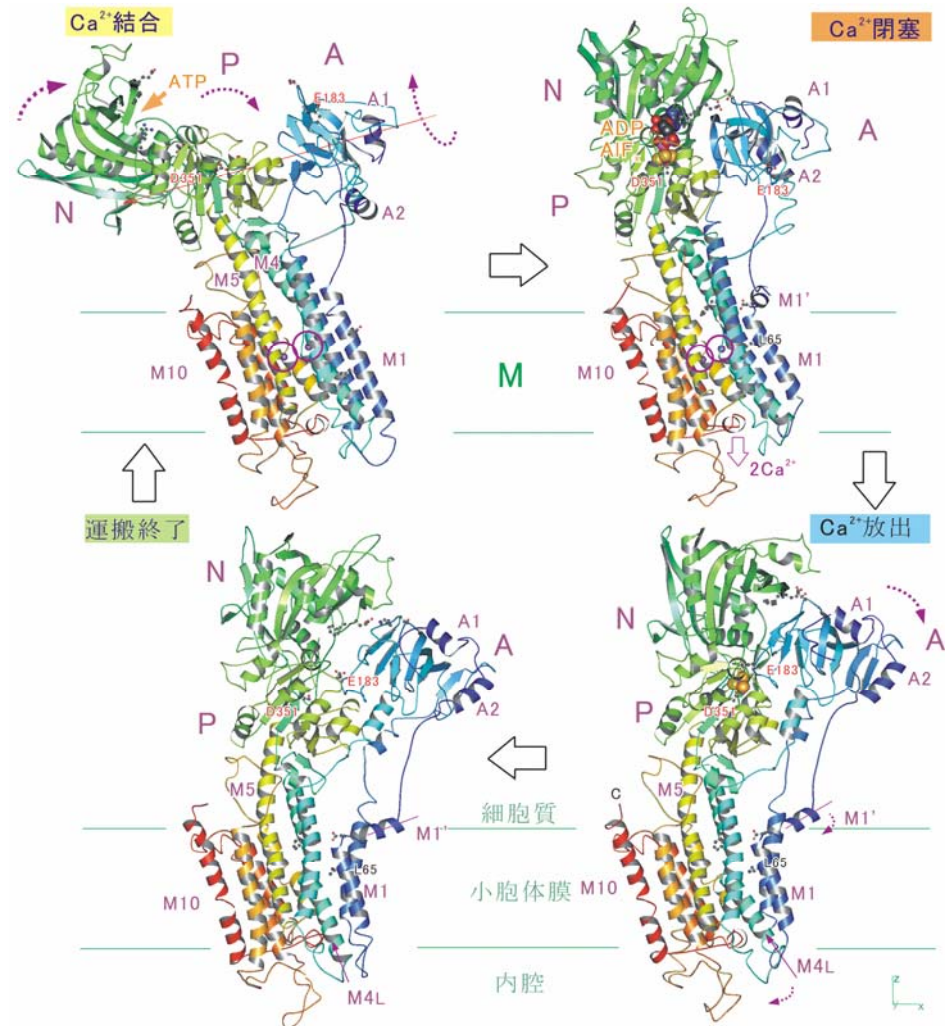
筋小胞体カルシウムポンプとは

カルシウムポンプの生理的機能

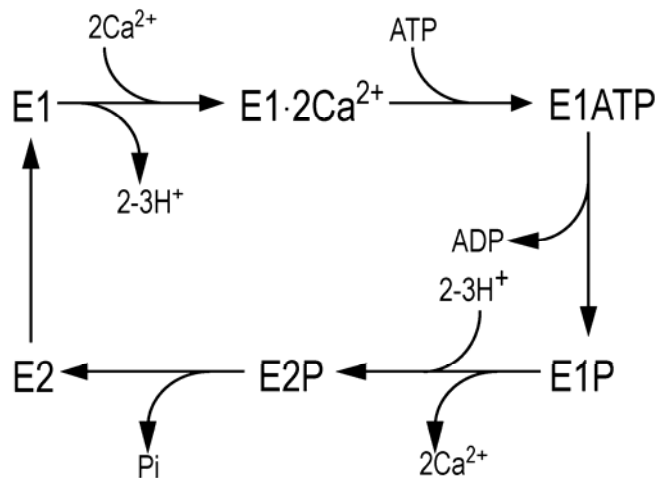


カルシウムポンプの立体構造解析

Toyoshima et al. *Nature* (2000,2002,2004)



カルシウムポンプの反応機構

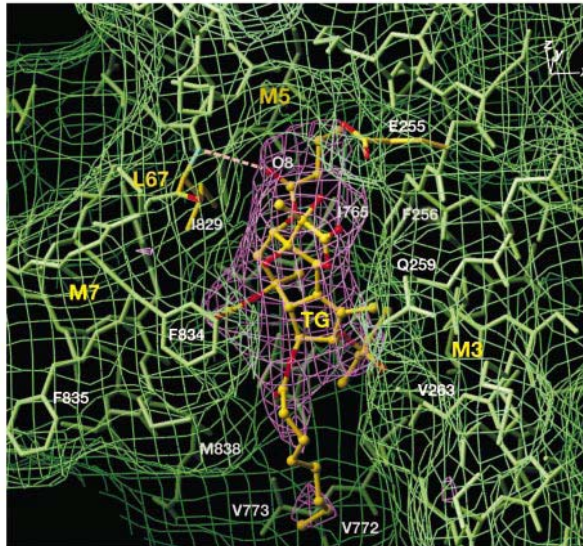
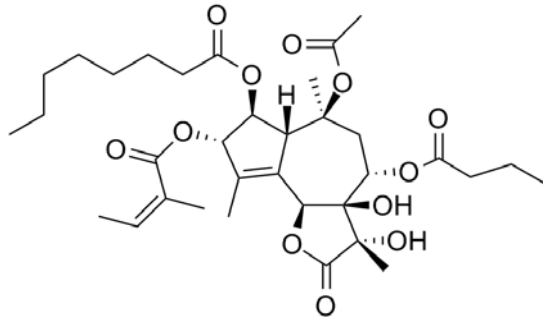


イオンポンプの異常(アミノ酸変異)は多くの 病気と関係する

- Ca^{2+} -ATPase: Heart Failures [ex. Darier disease、Dilated cardiomyopathy (拡張型心筋症)]
- Cu^{2+} -ATPase: Wilson disease、Menkes disease
- H^+K^+ -ATPase: Gastric ulcer (胃潰瘍)
- Na^+K^+ -ATPase: Cardiac glycosides (強心剤)、パーキンソン病

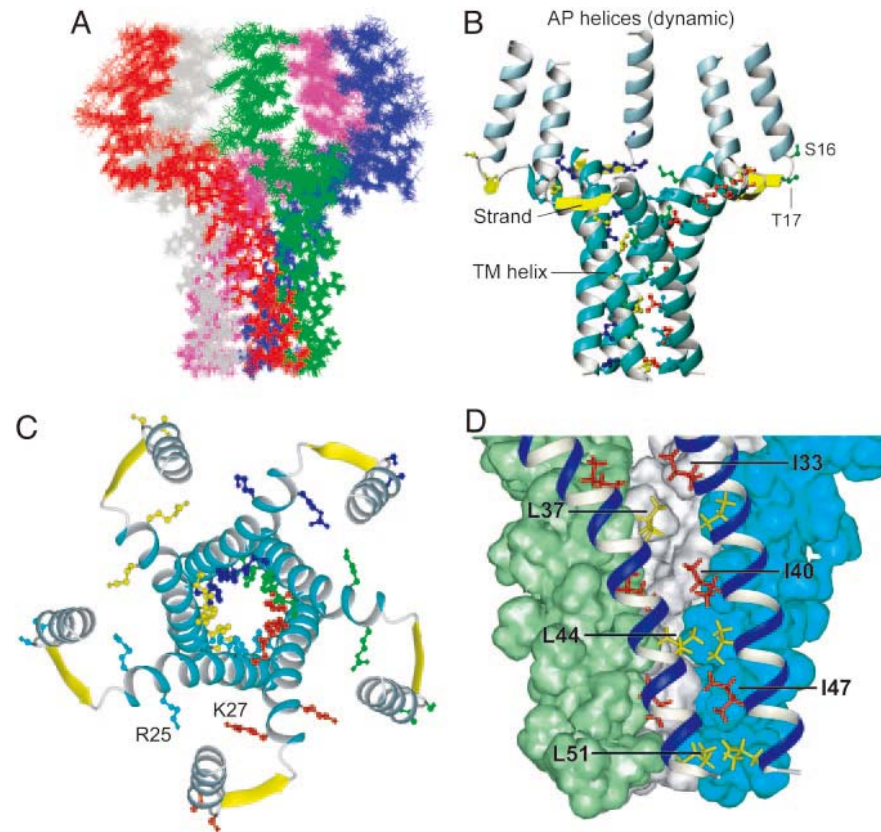
イオンポンプの阻害剤（創薬の可能性）

- Thapsigargin (TG)



Toyoshima et al. Nature (2002)

- Phospholamban (PLN)



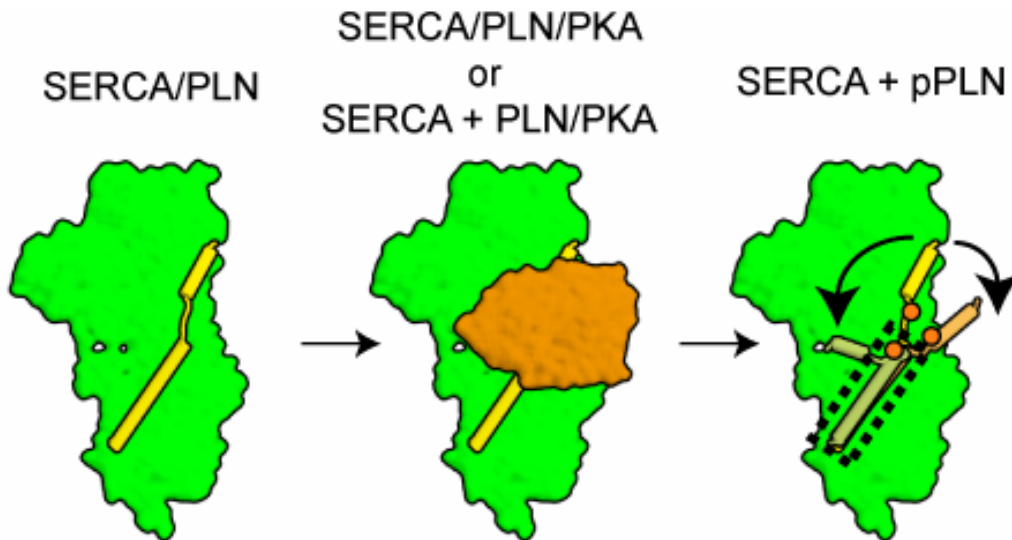
Zhou et al. PNAS (2005)

フォスフォランバンとの相互作用

カルシウムポンプ・フォスフォランバン 複合体の構造モデル

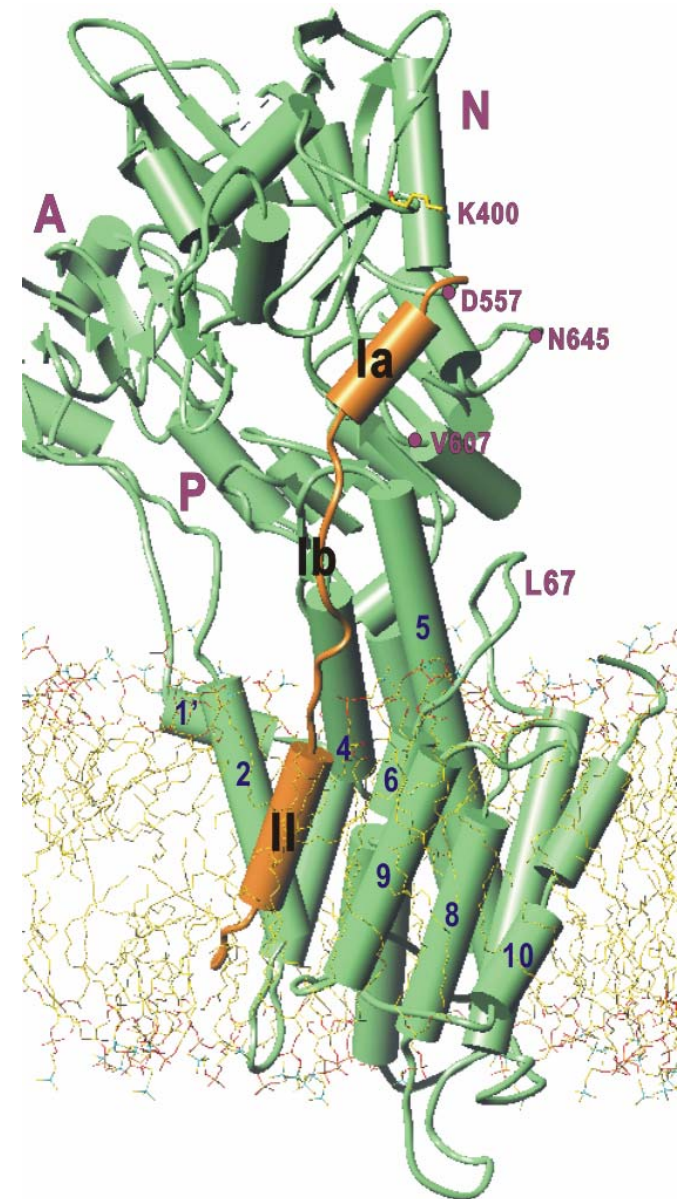
Toyoshima et al. PNAS (2003)

フォスフォランバンは心筋のカルシウムポンプ機能を制御する。そのアミノ酸変異は心臓疾患(拡張型心筋症)を引き起こすと考えられている



フォスフォランバンはリン酸化によりヘリックスがほどけて、カルシウムポンプの制御が弱くなることを計算により示唆した。

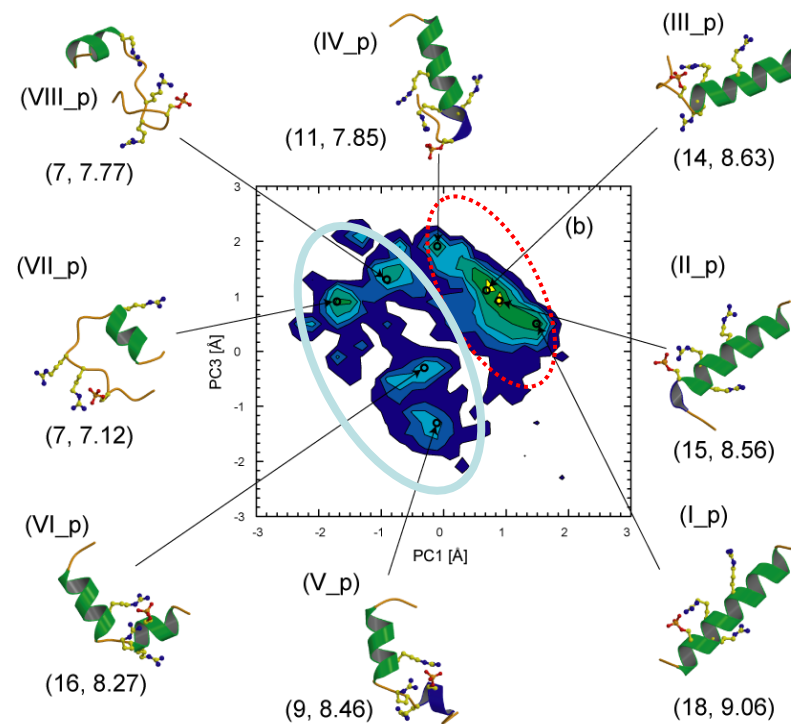
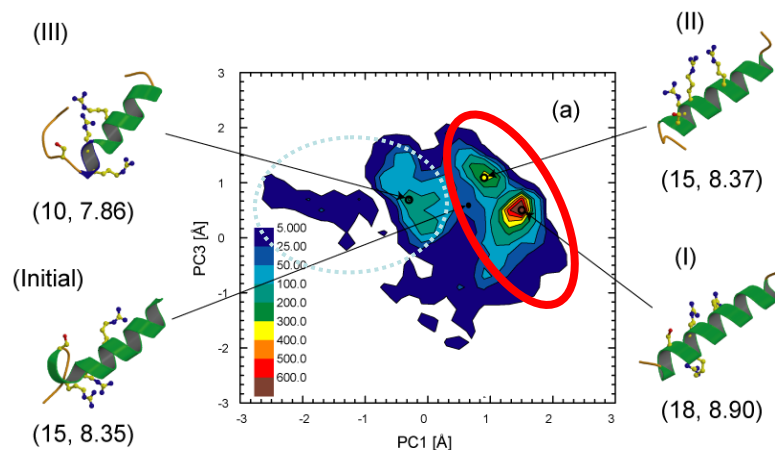
Sugita et al. BIOCHEMISTRY (2006)



フォスホランバンのリン酸化による構造変化(レプリカ交換法)

Sugita et al. *BIOCHEMISTRY* (2006)

リン酸化前:カルシウムポンプに結合可能な構造が安定
リン酸化後:カルシウムポンプに結合できない構造が増加

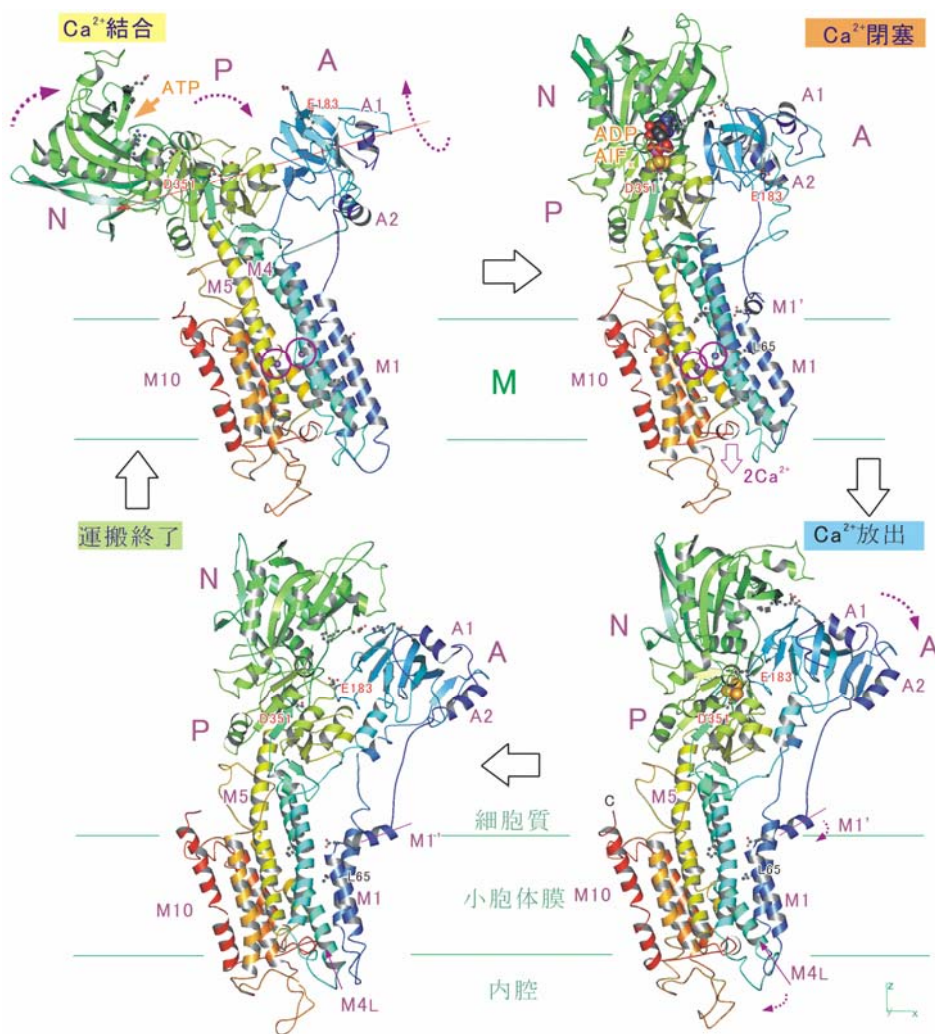


60CPUのPCクラスタを用いて、リン酸化前とリン酸化後の計算を、それぞれ、480 ns (60replica X 8ns)と600 ns (60replica X 10ns)実行した。

→ 計算終了までに約3ヶ月間を要した。

ペタコンでの展開1

サンプリング法の改良による大規模構造変化の解析



X線結晶構造解析により複数の反応中間体の構造が解かれている。



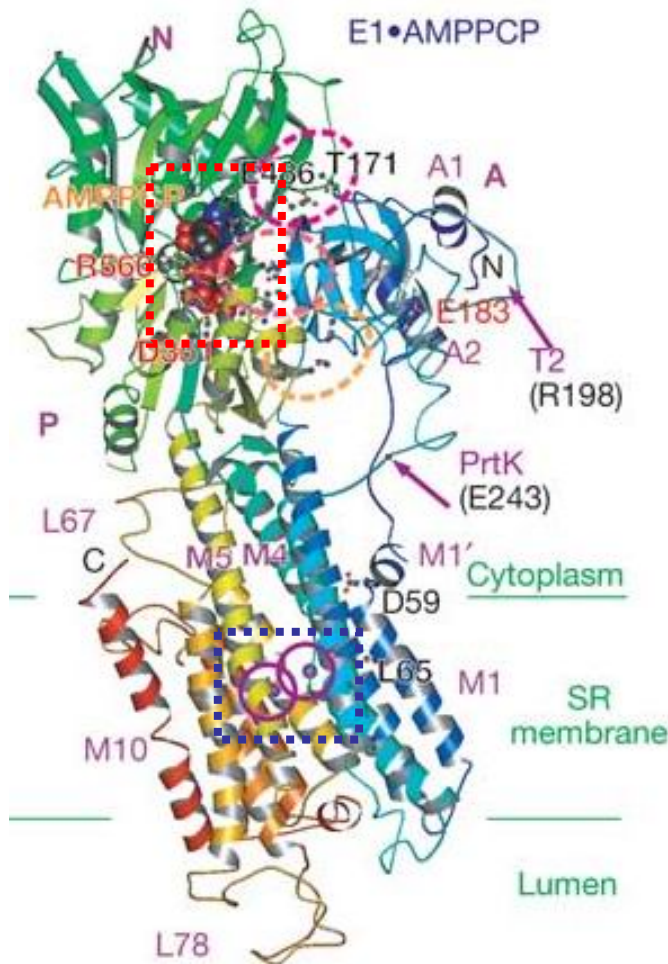
物理化学的エネルギー関数を用いて、中間体の構造を接続し、自由エネルギー変化を記述する。



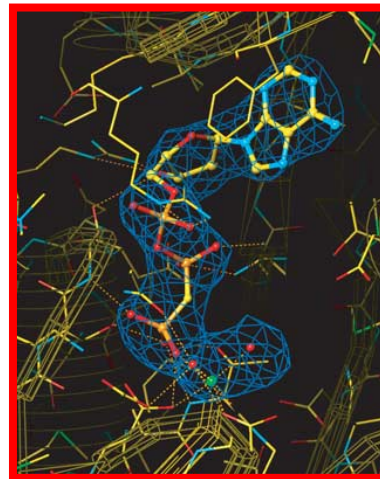
数日以内の計算で、大規模な構造変化を計算する。

ペタコンでの展開2

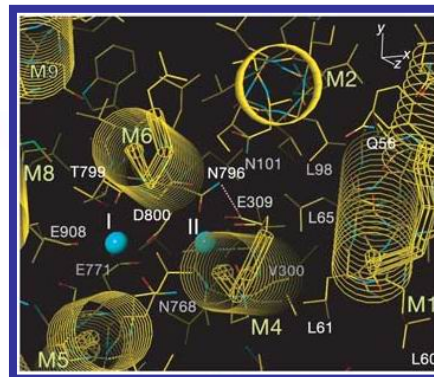
階層的分子軌道法の共同開発と生体系への応用



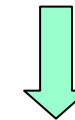
ATP結合部位



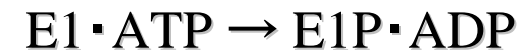
Ca²⁺結合部位



基質結合部位 (ATP, Ca²⁺)
では複雑な分子間相互作用が存在する。



蛋白質内化学反応が生じる。



分子軌道法による第一原理計算が必要である。



理論的に可能な最高精度
の計算を実現する

ペタコンでの展開3

網羅的シミュレーション研究の実現

統合シミュレーション

- ・分子シミュレーション
- ・階層的分子軌道法
- ・大規模構造変化
- ・高精度エネルギー計算

バイオインフォマティクス

- ・配列、構造類似検索
- ・ホモロジーモデリング
- ・ネットワーク解析
- ・粗視化モデル
- ・大量の情報処理

両者の利点を結合

- ① 大量の情報処理を、高精度計算で実現する。
- ② 粗視化モデルを高精度計算で検証・改良する。

実用的な予測システム

蛋白質構造予測、機能予測、ドラッグデザイン

分子スケールシミュレーションプログラム開発

- プログラムの内容

- コンポーネントとして

- 量子化学計算(+ QM/MM)

- 分子動力学計算(+ REM 等)

- 粗視化モデル計算

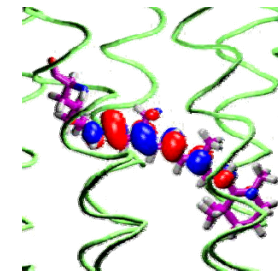
それぞれのシミュレーションプログラムとその結果を解析するルーチン群とからなる。3つの異なった階層のシミュレーションプログラム相互にデータのやりとりをすることで異なったスケールのシミュレーションに乗り換えることができる。

- 何ができるか

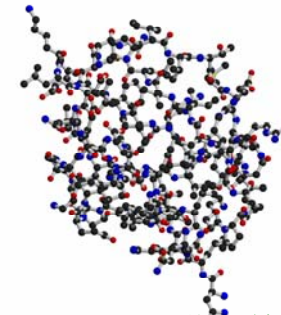
- 生命活動の素過程としての生体高分子の機能発現を、ダイナミックな電子状態から原子、分子のレベルまでの物理学の基礎方程式に基づいたシミュレーションをする。

- 将来は

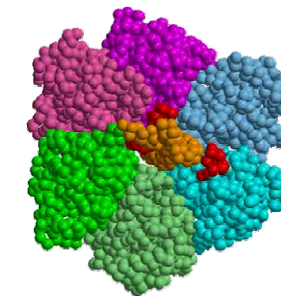
- ゲノム、ネットワーク情報を物理的実態を持つタンパク質分子によって表現することで、それら「情報」を、化学反応、分子、分子間ダイナミクスという物理的素過程から理解することができるようになる。これは、「機能」を予測し、合理的に設計する可能性を与え、そこに新しい世代のバイオ・ナノの両分野にわたるタンパク質工学につながっていく。



量子化学計算



分子動力学計算



粗視化モデル計算

高精度
短時間
小規模

低精度
長時間
大規模

分子スケールシミュレーションプログラム開発

- プログラム開発の指針

- それぞれの計算方法の高速化、新規方法論の開発を行い、適用できる時間・空間スケールを拡大することで、それぞれひとつ上の階層(粗視化モデルは細胞スケールへ)に接続し得るレベルで機能発現過程をシミュレートできるようにする。

- 現状

- 量子化学計算 小型タンパク質の基底状態、補欠因子単独の励起状態
- 分子動力学計算 タンパク質とその複合体のナノ秒オーダーの運動
- 粗視化モデル 超分子複合体のミリ秒オーダーの運動

- 開発状況と今後の計画

- 18年度 個別のルーチンに対応する方法論、プログラムの開発と応用
- 19年度 開発・応用の継続と主要な部分プログラムの高速化
- 20年度 プログラム全体の高速化と階層を接続するプラットフォームの構築
- 21年度 プログラム全体の高速化と大規模な応用の開始

- 次世代計算機での目標

- 下記に上げた系のシミュレーションとその結果の解析を可能にするプログラム、方法論の開発を行う

長距離電子相関	光合成系、呼吸鎖、...	運動と反応の共役	ATP分解酵素、複合酵素、...
分子間相互作用	基質・薬剤相互作用、...	フォールディング	ディスオーダー構造を含む
膜タンパク質	チャンネル、ポンプ、...	超分子複合体	プロテアソーム、...
細胞機能	細胞膜の変形、融合、...		