

バイオシミュレーション研究者の会
平成16年度研究報告

平成17年1月8日

バイオシミュレーション研究者の会代表
高田 俊和

“バイオシミュレーション研究者の会”活動目的

次世代の重要分野として、バイオテクノロジーが注目される中、

- 1) 生体機能の発現メカニズムを、分子レベルで明らかにする。
- 2) それらの知見・技術を、創薬など産業上の活用に結びつける。

ための分子シミュレーション技術構築とプログラム開発を行い、有効性を示すための実証計算を行う。

“バイオシミュレーション研究者の会”研究課題

サブテーマ1:「密度汎関数法による超大型タンパク質の全電子計算」

佐藤文俊 東京大学生産技術研究所

サブテーマ2:「蛋白質の高次構造変化のリアルなシミュレーション」

斎藤稔 弘前大学理工学部

サブテーマ3:「第一原理からのタンパク質の折り畳みシミュレーション」

岡本祐幸 分子科学研究所

サブテーマ4:「正常プリオンタンパク質から異常プリオンタンパク質への構造転移プロセスの解明に関する研究」

秋山泰 産業技術総合研究所生命情報科学研究センター

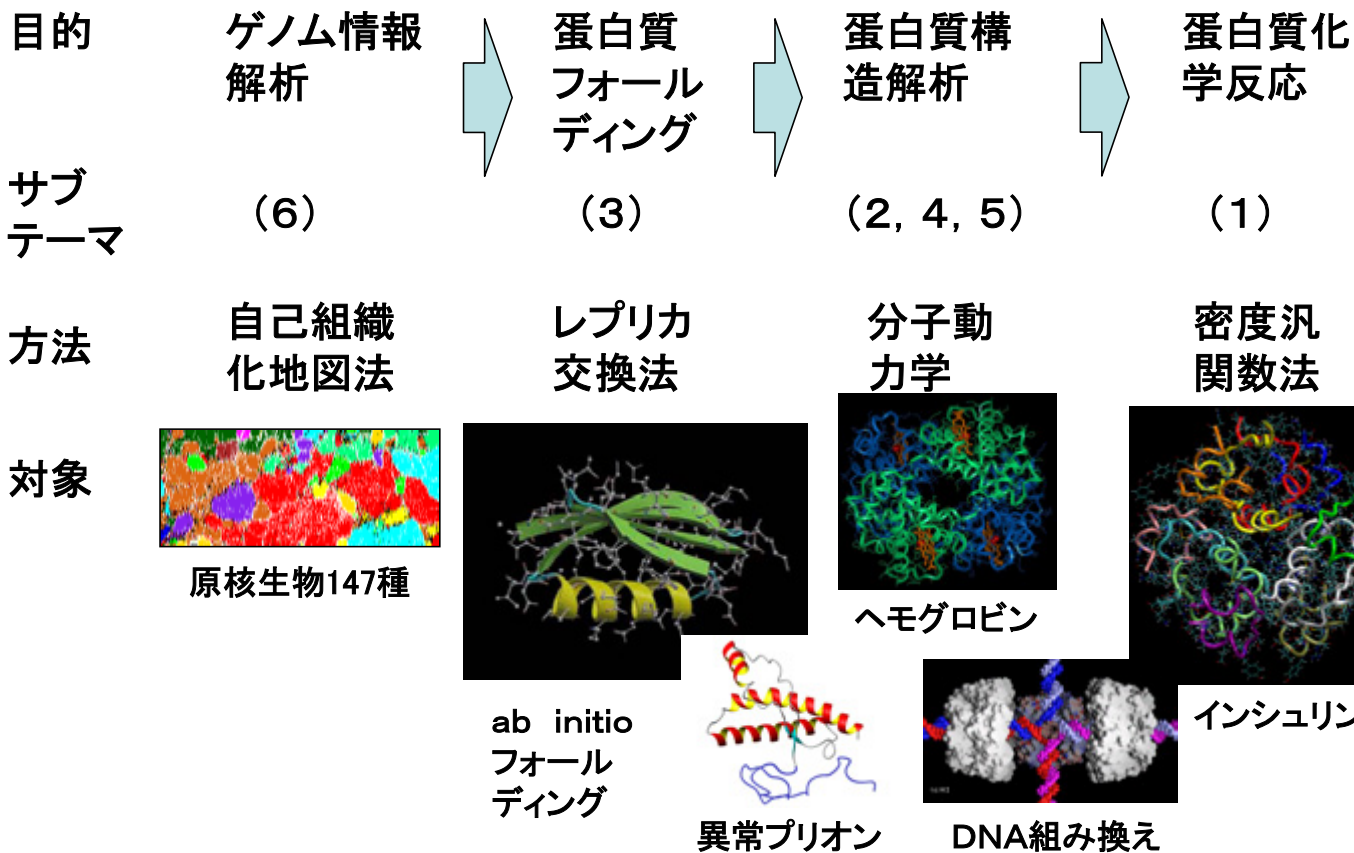
サブテーマ5:「分子動力学シミュレーションを用いた大規模生体超分子系の機能解析」

石田恒 日本原子力研究所計算科学技術推進センター

サブテーマ6:「全ゲノム配列と全タンパク質配列の自己組織化地図作成と進化シミュレーション」

池村淑道 国立遺伝学研究所進化遺伝研究部門

サブテーマの研究内容と相互関係



サブテーマ毎の進捗状況

サブテーマ	チューニング	利用ノード 申請	計算準備 作業	本計算
1	完了	準備中		1～3月
2	完了	済	済	1～3月
3	完了	済	済	実施中
4	完了	準備中		1部実施中
5	完了	申請中	済	1～3月
6	完了	済	済	実施中

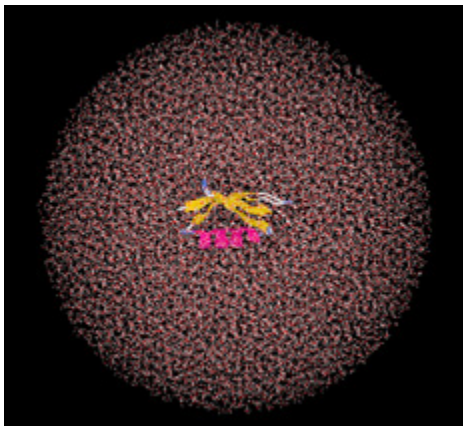
水中のタンパク質の折り畳みシミュレーション

研究計画

半径50 Åの水球中(水分子17,187個)の小タンパク質 protein G(アミノ酸数56、全原子数52,416個)を拡張アンサンブルシミュレーションにより折り畳む。

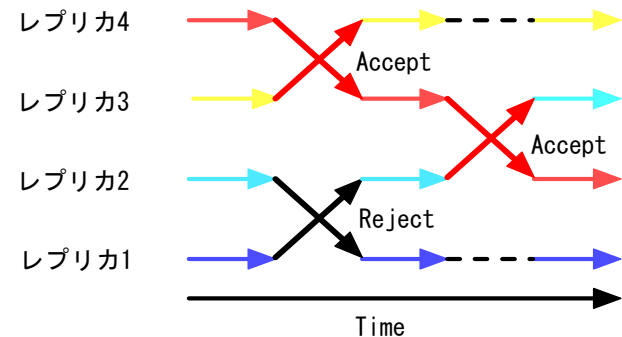
拡張アンサンブル法(Generalized-Ensemble Algorithms) エネルギー空間上のランダムウォークを実現することにより、エネルギー極小状態に留まるのを避ける。

[拡張アンサンブル法の例: **レプリカ交換法**]



異なる温度を持つ系のコピー(レプリカ)をM個用意(M=224)

1. 各レプリカで独立にカノニカルシミュレーションを実行
2. 途中で2つのレプリカの温度を交換
この2つの操作を繰り返す



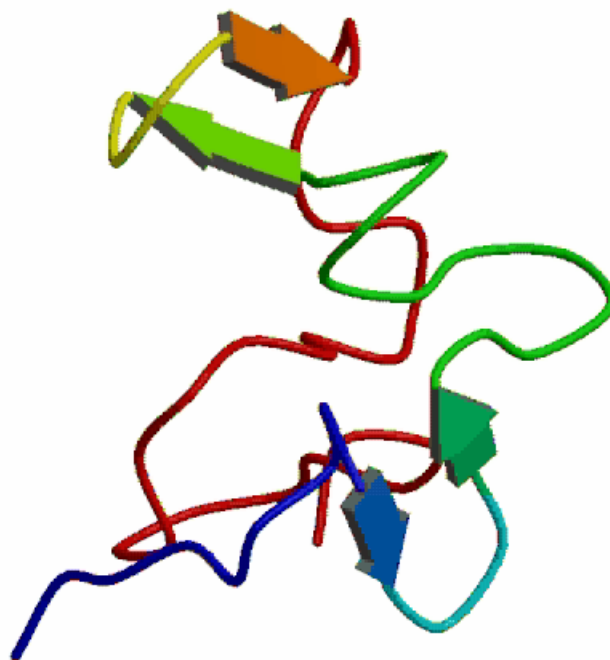
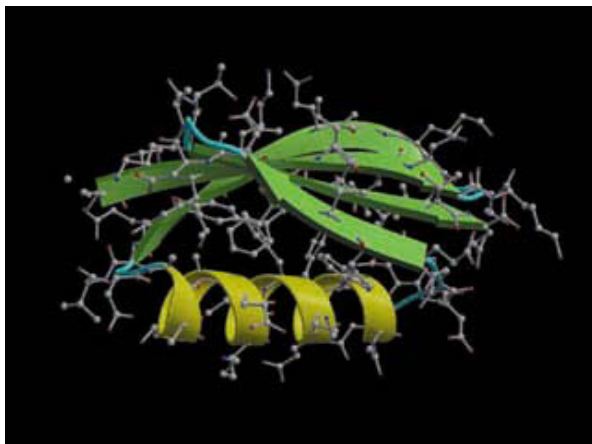
水中のタンパク質の折り畳みシミュレーション

レプリカ交換分子動力学シミュレーション:
(タンパク質の主鎖のみ描画し、側鎖と水分子を省略)

初期構造: 完全に伸びた構造



目標: X線回折実験の構造 (緑は β シート、黄は α ヘリックス)

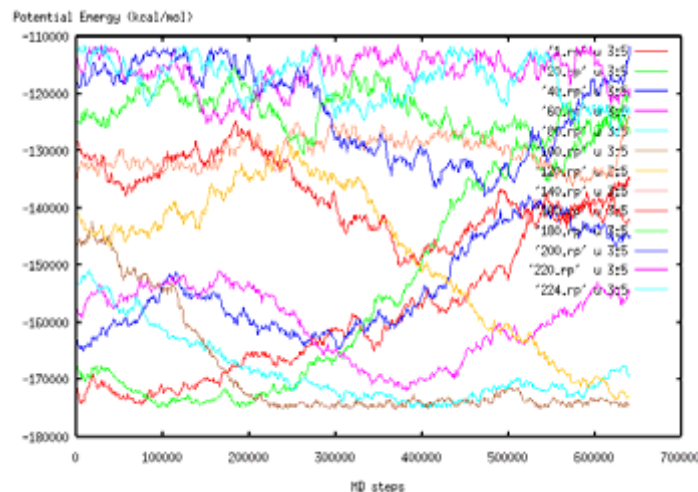


水中のタンパク質の折り畳みシミュレーション解析結果

エネルギー空間上のランダムウォークを実現
(右図)

→ 従来の手法では得られない程幅広い構造
空間のサンプリングに成功

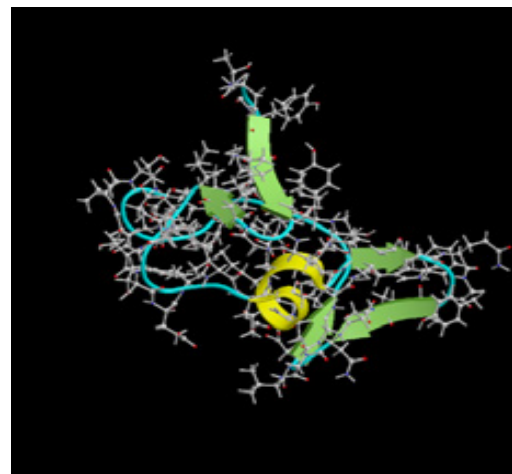
→ α ヘリックスや β シートなどの2次構造 が頻
繁に生成したり壊れたりするのを観測



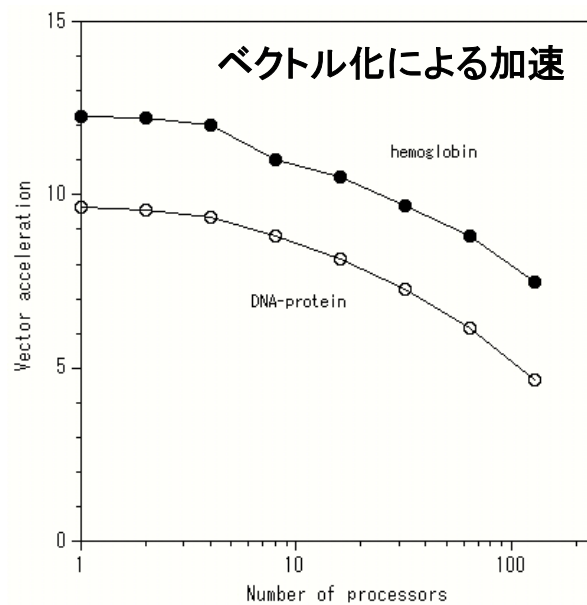
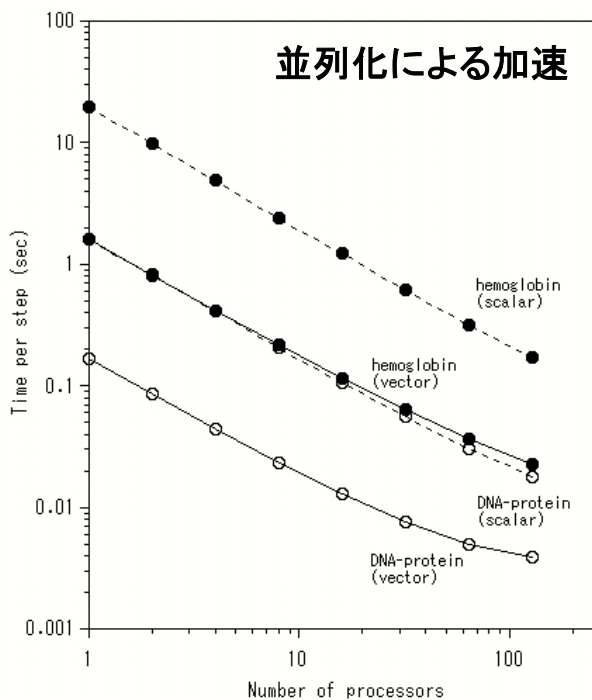
このような大規模で複雑な系における拡張アンサンブル
シミュレーションに初めて成功した

特に、完全に伸びた初期構造からシミュレーションを始め
て、自然の立体構造と似た場所に2次構造(α ヘリックス
や β シート)の形成が観測された
(右図参照)

まだ、計算時間が十分でないので、自然の構造への折り
畳みは達成されていないが、その達成のための準備を整
えているところである



COSMOS90の性能と他ソフトとの比較



プログラム

COSMOS90

NAMD2.4

計算規模

12.0万原子

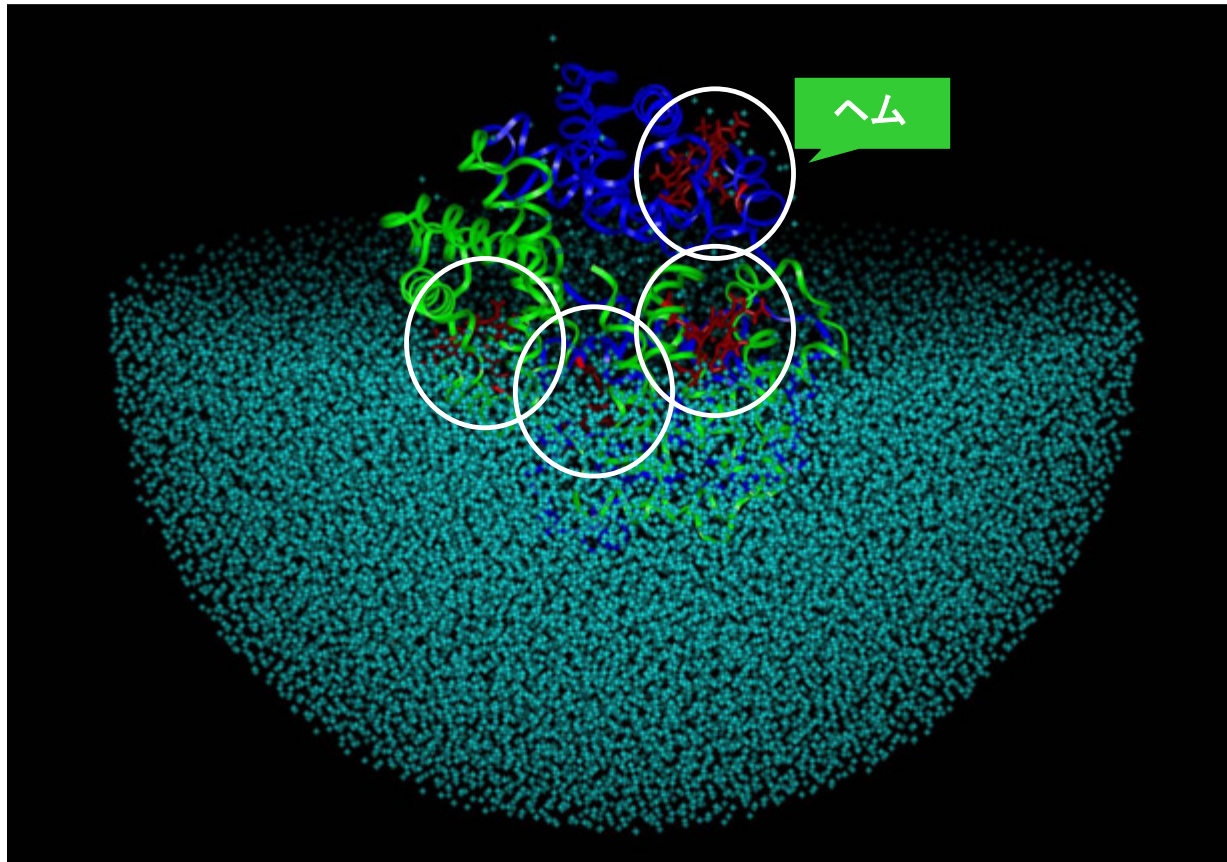
2.4万原子

計算速度

0.023秒/ステップ

0.023秒/ステップ

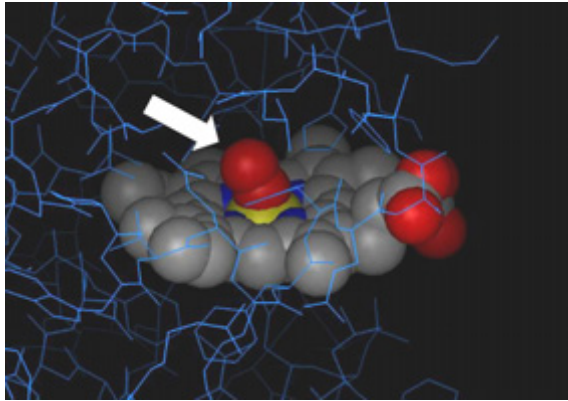
COSMOS90によるヘモグロビンテスト計算



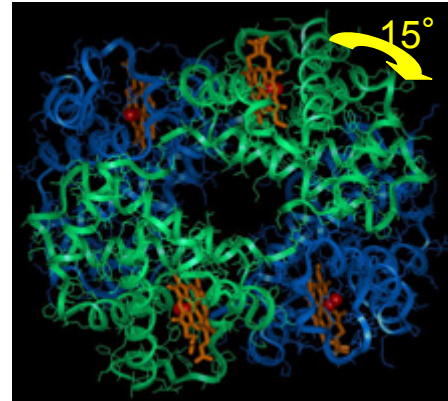
COSMOS90による計算計画

シミュレーション(10⁷ステップ)によって、ヘモグロビンの酸素脱着にともなう、酸素吸着部位近傍の早い時間の構造変化を観測する

更にシミュレーションを続けることによって、局所的な構造変化が高次構造全体の変化を引き起こすメカニズムを観測する



(年度内実施予定)



自己組織化地図によるゲノム情報解析

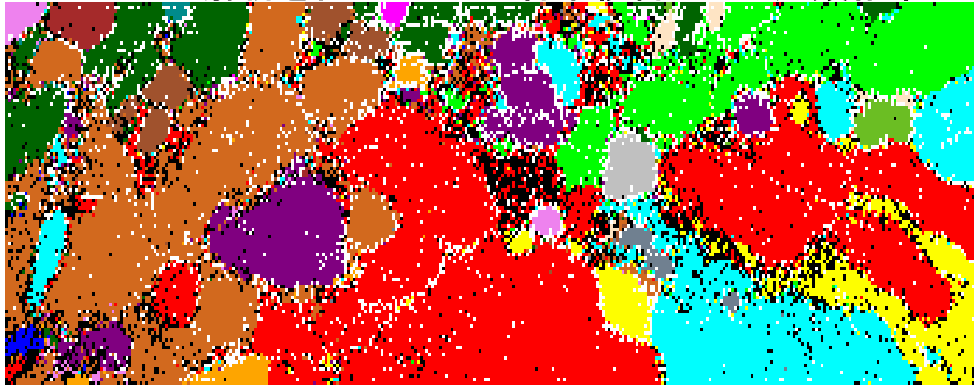
- ゲノム配列に見られる生物種ごとの特徴を解明することは生物の多様性やゲノム進化に関する基礎知識を与える
- **自己組織化マップ (Self-Organizing Map : SOM)**
 - 大量かつ複雑な情報から似かよった情報が自己組織化する (おのずと集まる) という特徴に着目



- 配列の特徴だけを基にゲノム断片の高精度な分類が可能
- ⇒ **難培養性微生物のゲノム解析への有用性**

SOMによる解析事例

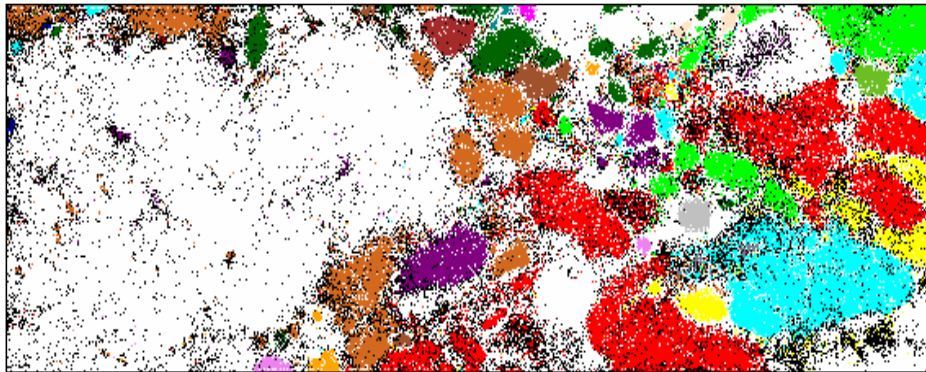
1) 解読された既知の全バクテリアゲノム配列(原核生物1,502種)を対象にしたSOM解析を行ったときの各系統群ごとの分類結果



* 格子点に複数の系統群が混在して分類された場合、黒を着色。それ以外は、各系統群ごとに着色
* 各系統群ごとに高精度な分離が行われている。

Actinobacteria (■), Alphaproteobacteria (■), Aquificae (■), Bacteroidetes (■), Betaproteobacteria (■), Chlamydiae (■), Chlorobi (■), Chloroflexi (■), Crenarchaeota (■), Cyanobacteria (■), Deinococcus-Thermus (■), Deltaproteobacteria (■), Dictyoglomi (■), Epsilonproteobacteria (■), Euryarchaeota (■), Fibrobacteres (■), Firmicutes (■), Fusobacteria (■), Gammaproteobacteria (■), Nitrospirae (■), Planctomycetes (■), Spirochaetales (■), Thermodesulfobacteriales (■), Thermotogales (■), Verrucomicrobiae (■)

2) 既知微生物のDNA配列と環境由来DNA配列(白)を用いた時の分類結果



既知微生物と混在しない領域が存在⇒広範囲な微生物種・新規微生物が多数存在

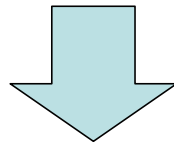
SOMの将来ビジョン

◎自己組織化マップを系統推定法へ適応

DNA配列の系統群の推定が可能

(オーソロガスな遺伝子配列セットを必要としない)

多種多様な環境中の共生細菌等の**多様性の可視化**が可能



* 将来的には、

- ・深海の火山口付近のような極限環境を含む様々な環境に生息する微生物の多様性の解明が可能
- ・生体内の腸内細菌の多様性や感染症を引き起こす微生物の識別などにも役立たせることが可能

“生体の神秘に学ぶ、ものづくり革新技術”

(第3回地球シミュレータセンターシンポジウム)



1976年出版

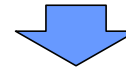
30年後の現在

■ 構造生物学の進歩

X線、NMR電子線、質量分析、
遺伝子工学

■ 分子シミュレーションの進歩

計算手法、分散処理、GRID、専用
ボード、データベース、インターネット



これらの要素技術を融合し、
新しいものづくり技術を構築
すべき時

結論

1. 蛋白質のフォールディングシミュレーションについては、目途がつきつつある。
2. 生体の機能発現メカニズムの分子レベルでの解明に必要な要素技術は、整備されつつある。
3. これら要素技術をインテグレートするコンピュータ利用技術の構築が、今後の課題である。
4. 実験研究者との連携を進めることが、本研究成果活用に強く望まれる。