

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

平成18年度研究報告

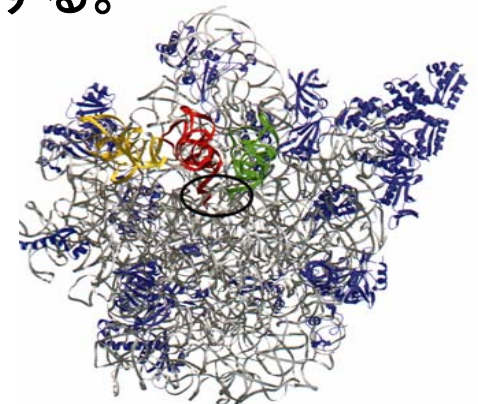
平成19年1月27日

- 松本 淳（日本原子力研究開発機構 システム計算科学センター）
石田 恒（日本原子力研究開発機構 量子ビーム応用研究部門）
叶野 琢磨（日本原子力研究開発機構 システム計算科学センター）
由良 敬（日本原子力研究開発機構 システム計算科学センター）

研究目的

多数の蛋白質や核酸からなる生体超分子の機能発現メカニズムの解明

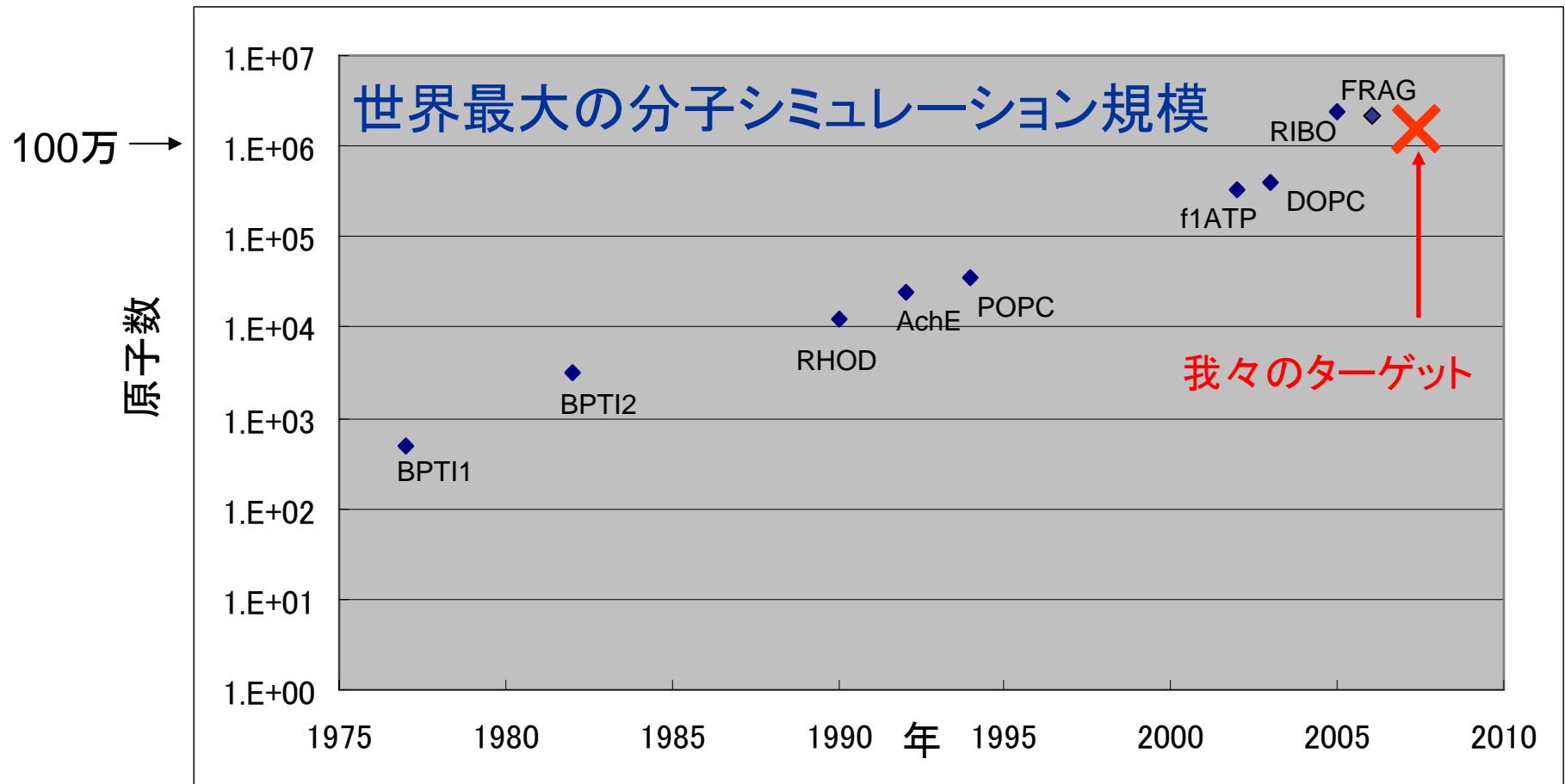
- 1) 百万個以上の原子からなる生体超分子を構成する系の分子動力学シミュレーションを実行するプログラムを独自開発する。
- 2) 生体超分子の分子動力学シミュレーションを実行し、機能発現メカニズムを原子レベルで明らかにする。
- 3) 得られた技術と知見を、創薬など産業上の活用に結びつける。



蛋白質合成超分子(リボソーム)

計算生物学における 分子動力学シミュレーションの規模

本研究のターゲット: 188万原子 (蛋白質合成超分子リボソームの分子動力学シミュレーション)



現在の大規模計算

- 264万原子 (リボソームにtRNAが結合する分子シミュレーション) K. Y. Sanbonmatsu, et al. *PNAS*, **102**:15854 (2005)
- 238万原子 (べん毛蛋白質フラジェリンの分子シミュレーション) A. Kitao, et al. *PNAS*, **103**:4894 (2006)
- 107万原子 (タバコモザイクウイルスの分子シミュレーション) P. Freddolino, et al. *Structure*, **14**:437 (2006)

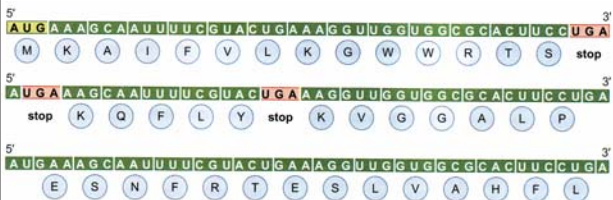
研究目的

リボソームの翻訳過程の解明

遺伝子情報の流れ

		second position					
		U	C	A	G		
U	U	UUU Phe	UCU	UAU Tyr	UGU Cys	U C A G	
	U	UUC	UCC Ser	UAC	UGC		
	U	UUA Leu	UCA	UAA stop	UGA stop		
	U	UUG	UCG	UAG stop	UGG Trp		
C	C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U C A G	
	C	CUC	CCC	CAC	CGC		
	C	CUA	CCA	CAA Gln	CGA		
	C	CUG	CCG	CAG	CGG		
A	A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser	U C A G	
	A	AUC	ACC	AAC	AGC		
	A	AUA Met	ACA	AAA Lys	AGA Arg		
	A	AUG	ACG	AAG	AGG		
G	G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U C A G	
	G	GUC	GCC	GAC	GGC		
	G	GUA	GCA	GAA Glu	GGA		
	G	GUG	GCG	GAG	GGG		

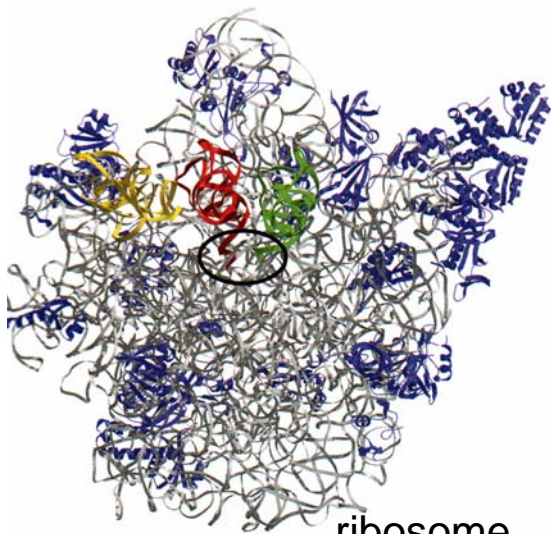
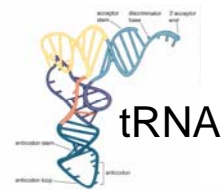
遺伝暗号表



翻訳されたペプチド鎖

Watson, J.D. et al. Molecular Biology of the Gene, 5th edition, (2004) cover, p.413

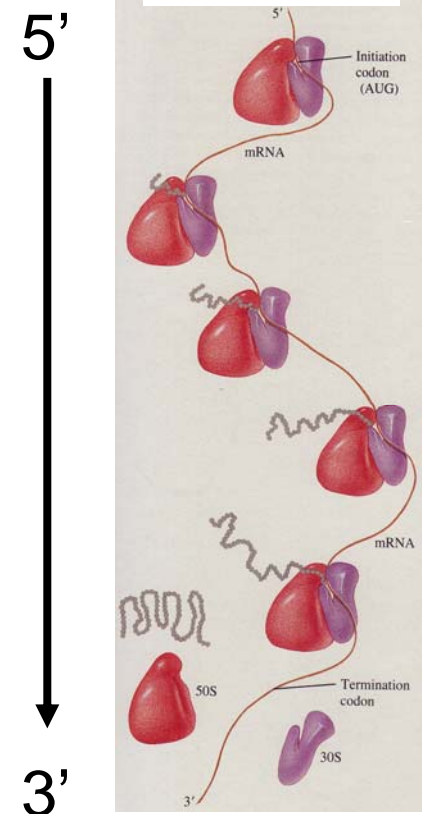
分子



ribosome

Watson, J.D. et al. Molecular Biology of the Gene, 5th edition, (2004) p.420, p.431

イメージ

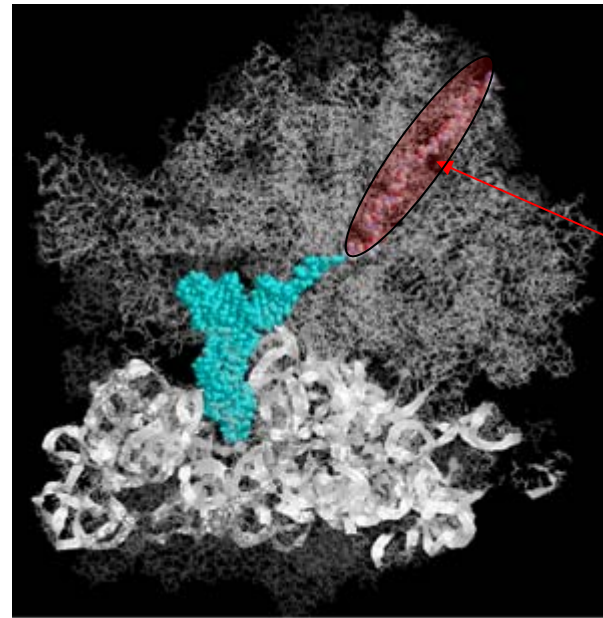
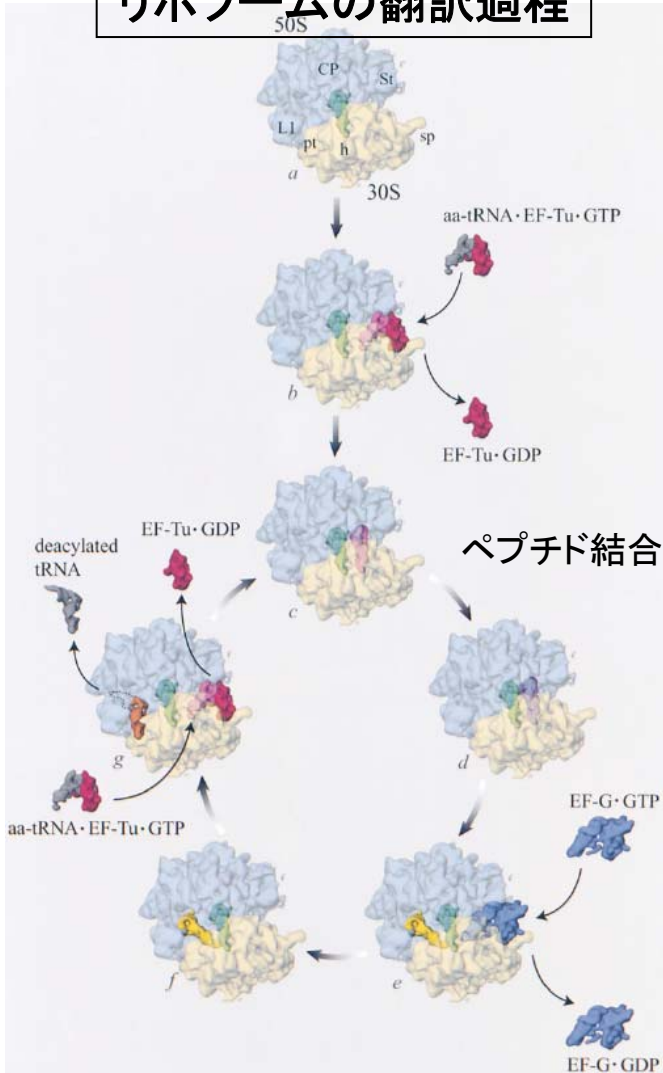


Raw, J.D. Biochemistry (1989) p.865

リボソームはDNA遺伝情報を翻訳してペプチド鎖(蛋白質)を合成する

研究背景

リボソームの翻訳過程

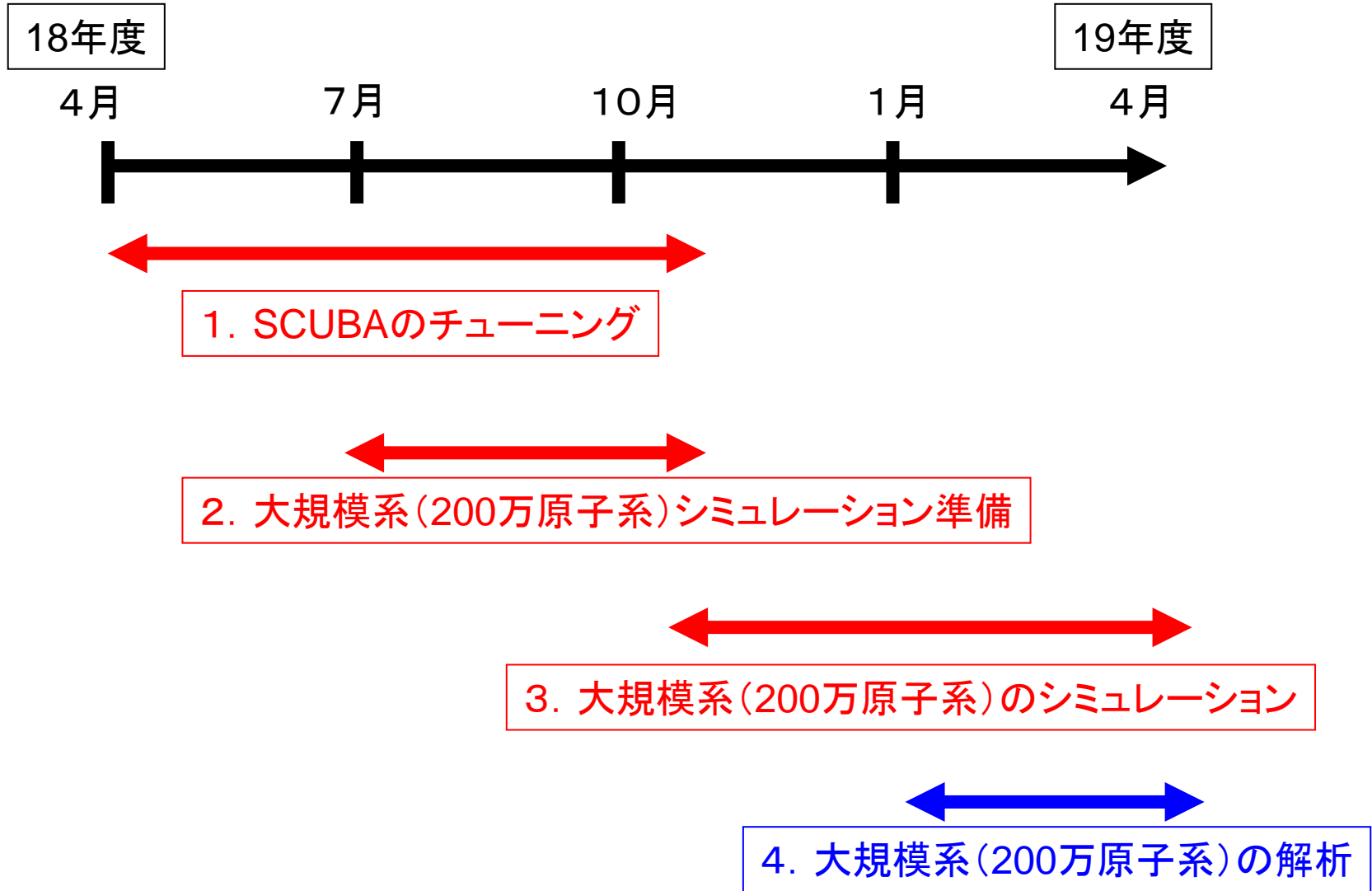


新生ペプチド鎖
(モデル)

新生ペプチド鎖の伸長

新生ペプチド鎖がトンネルを通過する分子動力学シミュレーションを、地球シミュレータを用いて実行し、リボソームの翻訳過程の動的メカニズムを解明する。

研究進捗状況



1. SCUBAのチューニング

生体超分子のシミュレーションシステムSCUBAの開発

[シミュレーションの現状]
生体高分子系 (1~2分子)
 10^4 粒子、 10^6 ステップ

大規模化、高速化

スーパーコンピュータ

生体高分子複合体系
 10^6 粒子、 10^6 ステップ以上

SCUBAの高速化・高精度化

並列化

空間分割法による通信コスト削減

長距離相互作用

PPPM (Particle-Particle Particle-Mesh)法を採用

並列化率の向上

動的ロードバランスによる各CPU負荷の均一化, 並列化率の異なる計算をCPU上で切り分け

ベクトル化率の向上

長距離相互作用のベクトル化

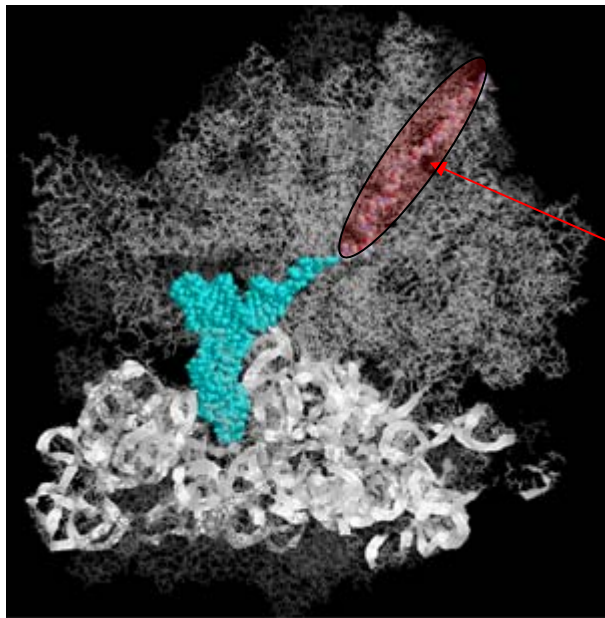
メモリ使用量の削減

配列の最適化

生体超分子系 (約200万原子) のMDを実行可能とした (256CPU使用)

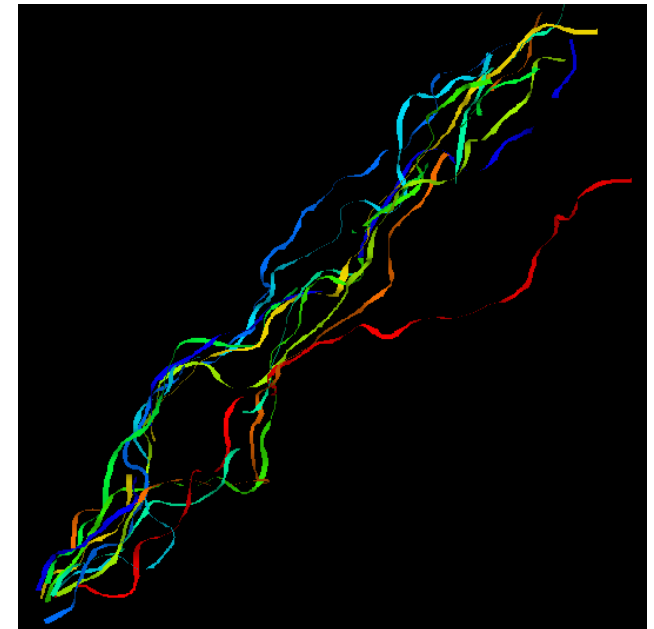
2. 大規模系(約200万原子系)シミュレーション準備 新生ペプチド鎖のモデリング

1. トンネルの出口に向かう軌道探索
2. 軌道に沿ってペプチド鎖を作成
3. 自然な構造をもつ10個のペプチド鎖を選択
4. 焼きなまし法によるペプチド鎖の構造最適化



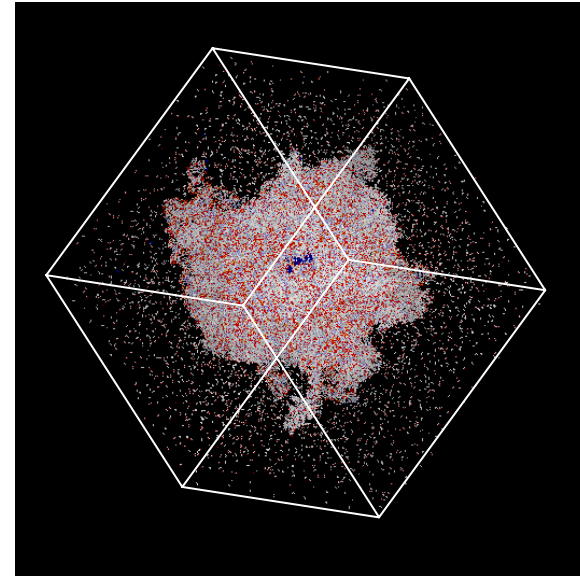
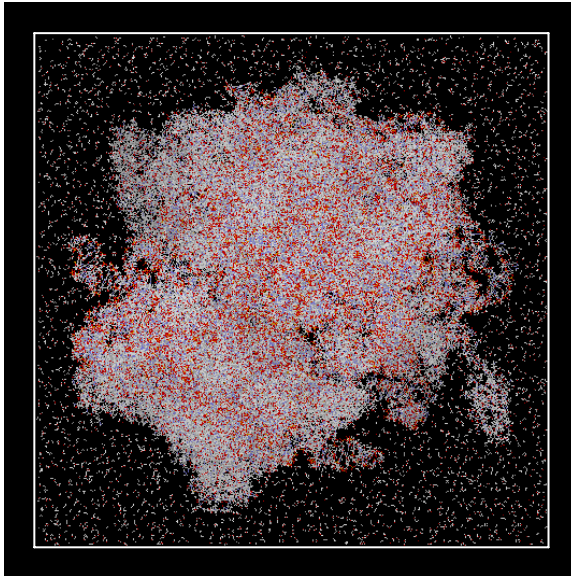
新生ペプチド鎖
(モデル)

新生ペプチド鎖の伸長



10個の新生ペプチド鎖モデル

3. 大規模系(約200万原子系)のシミュレーション 初期モデル



新生ペプチド鎖とリボソームの複合体系

溶質(複合体): 254,260個

カウンターイオン: 4,399個

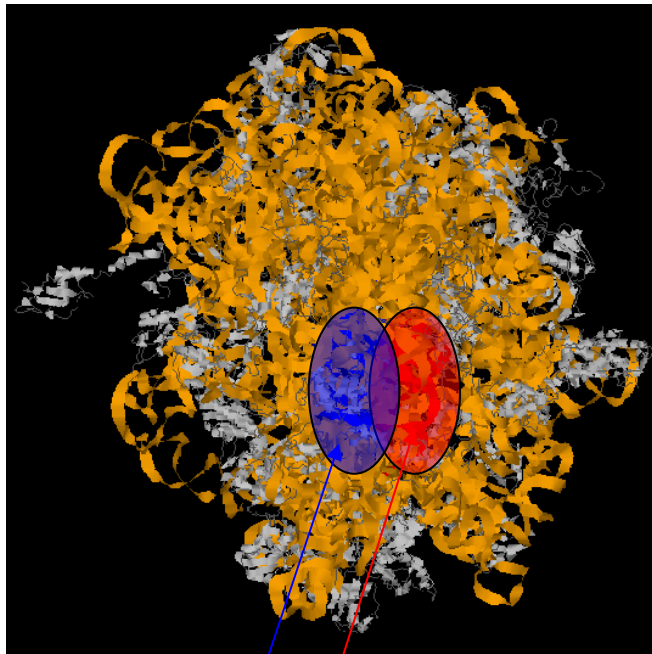
水: 539,992個

サイズ: $286 \text{ \AA} \times 296 \text{ \AA} \times 263 \text{ \AA}$

全原子数: $254,260 + 4,399 + 539,992 \times 3 = 1,878,425$ 個

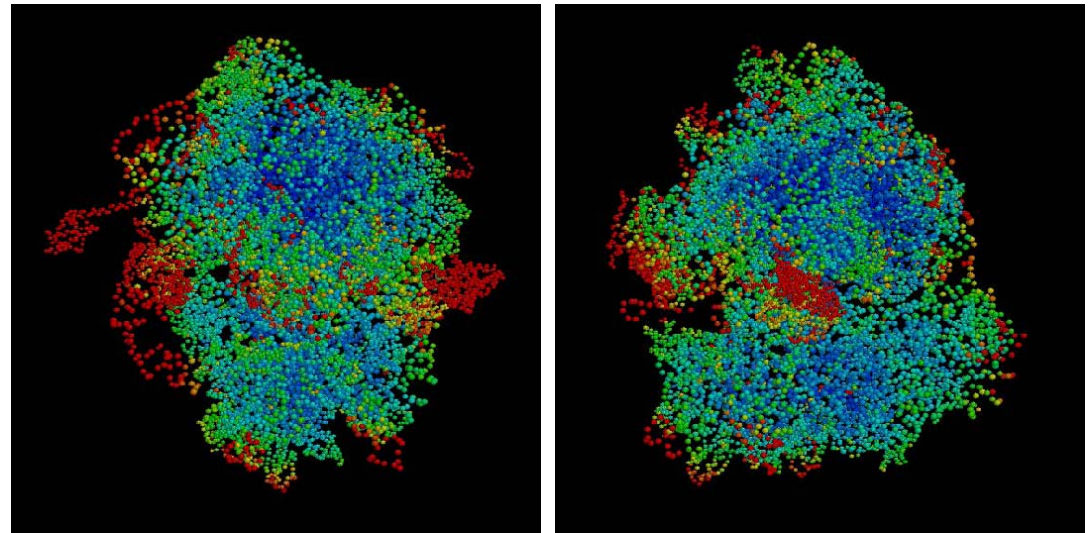
3. 大規模系(約200万原子系)のシミュレーション 熱平衡状態

熱平衡の分子動力学シミュレーションがほぼ終了



tRNA

リボソームの熱揺らぎの解析

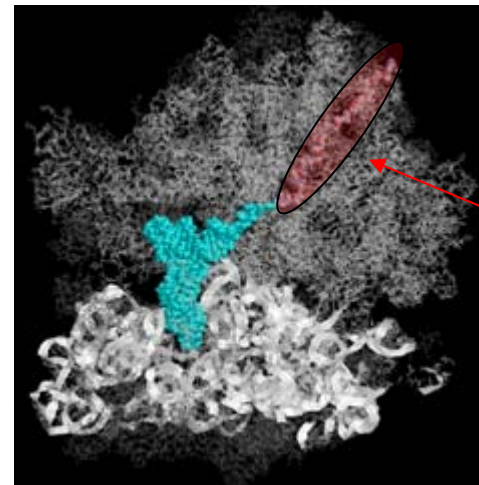


青(熱揺らぎ小)→赤(熱揺らぎ大)

tRNAがリボソームを通過する部位の熱揺らぎが大きい

4. 大規模系(約200万原子系)の解析 今後の予定

1. 熱平衡状態のリボソームと新生ペプチド鎖を詳細に解析
 1. トンネル内のペプチド運動解析
 2. トンネル内の水、イオンの運動解析
2. 新生ペプチド鎖を引っ張る分子動力学シミュレーションを実行
 1. ペプチド鎖移動によるトンネル内の水、イオンの運動解析
 2. トンネルを形成するリボソームRNA、リボソーム蛋白質の運動解析



新生ペプチド鎖
(モデル)

新生ペプチド鎖の伸長

まとめ

- 大規模分子動力学シミュレーションプログラムを独自に開発し、世界最大規模の計算を可能とした。
- 生体超分子(リボソーム)の機能解明をめざす。