

受付 ID	15a-2
分野	生命分野

長時間 MD シミュレーションによる生体分子モーターダイニンの 構造機能相関の解明

Long-time MD simulations for structure-function relationship of motor protein dynein

鷹野優

広島市立大学大学院情報科学研究科

1. 研究目的

生体内では数多の生体分子が協奏的に働くことで多彩な生命現象を織り成している。その機能を理解するためには、原子レベルでの立体構造とそのダイナミクスを解析することが不可欠である。この課題に向けて分子動力学 (MD) シミュレーションが有効な手段として注目を集めているが、計算コストの高さが課題となっている。特に対象の分子系が大規模であれば計算量は爆発的に増え、長時間のダイナミクスを解析することが困難となる。例えばモーターダイニンは微小管の運動を司る重要な蛋白質であるが、非常に巨大分子でありその検討は困難である。またセントラルドグマの一翼を担う RNA ポリメラーゼ(RNAP) は (生物種にも依るが) 10 を越える蛋白質が会合して一つのマシナリーとして働く超分子複合体である。このような生物学的に重要な巨大分子系を MD によって解析するためには、スーパーコンピュータによる超並列計算および高速かつ高精度なアルゴリズム開発が必須となる。本研究では我々が独自に開発した MD 計算プログラム myPresto/psygene-G を用いて、高速計算を最大 64GPGPU を用いた超並列システムで実現する。これにより (i) モーターダイニン系および (ii) RNAP 系の機能解析へと応用し、大規模系の長時間 MD シミュレーションの方法論の確立と、二つの系での機能解明を行うことを目的とする。

2. 研究成果の内容

(i) 生体分子モーターダイニンは ADP 結合と ATP 結合型の構造の違いにより、大きな力学的運動性を獲得すると考えられている。しかしながら、その詳細な分子メカニズムは不明である。ATP 結合モデルと ADP 結合モデルの双方に対して、200 ns MD シミュレーションを実施したところ、ATP 結合型と ADP 結合型でダイナミクスが大きく変わるのが確認された。また、動的相関を両モデルで比較して、ATP モデルにおいて、AAA1 への ATP 結合とリンカーの動き、AAA1 への ATP 結合とストークの動きにネットワークが見られた。

(ii) RNAP は DNA を読み取り mRNA へと変換する、すべての生命に基本的な蛋白質である。10 を越すサブユニットが会合する極めて複雑な系であるが、個々のサブユニットが如

何にして会合し、超分子複合体を形成するのか、そのメカニズムは未だ不明であるものの、11のサブユニットの中でもとりわけDおよびLサブユニットはヘテロ2量体を形成し、11量体形成のための足場として

働くことが分かっている。このメカニズム解明のため、下記3

モデルについてMDシミュレーションを行った。(iiA) Tko RNAP 11量体 (PDB-ID: 4qiw)、(iiB) Tko RNAP D/L 2量体 (PDB-ID: 4qiv)、(iiC) Tko RNAP 9量体 (PDB-ID: 4qiw からD、Lサブユニットを削除)。このうち(iiA)及び(iiC)は70万原子前後の大規模系であり、それぞれ100 ns ずつのシミュレーションを実施した。(iiA)と(iiB)を比較すると、11量体を形成することでDサブユニットドメイン3およびLサブユニットループ領域の揺らぎが局所的に抑えられていることが分かった(図1A)。また図1Bより、顕著な揺らぎの違いが観測された箇所は、D/L 2量体の足場としての働きにおいて何らかの役割を果たしていると考えられる。また(iiC) D/Lを削除した9量体モデルでは、100 ns という時間スケールの中でも触媒サブユニットであるBサブユニットの部分的な構造の崩壊が観測された。このことからD/Lが全体のアセンブリーを安定化していることが確認できた。

3. 学際共同利用として実施した意義

HA-PACSは豊富なGPU資源を持っているため、我々の開発したコード(myPresto/psygenen-G)の能力を有効に利用でき、通常のPCクラスターなどでは実行不可能な100万原子超の巨大なシステムに対して、長時間のMDシミュレーションを可能にした。

4. 今後の展望

本研究によってMD計算を高速化する手法であるZero-multipole summation法とMD計算プログラムmyPresto/psygene-Gの有効性が示された。しかしプログラムの実装において複数GPGPUでの並列計算は実現できたが、1GPGPUあたりの計算性能は未だ改善の余地が残されている。今後はさらなる理論と実装の開発を行い、より大規模複雑系の長時間シミュレーションを実現する。

5. 成果発表

- (1) 学術論文
- (2) 学会発表

Neetha Mohan, Kota Kasahara, Akira Hirata, and Haruki Nakamura, "Interaction of Two Subunits of D/L Hetero Dimer with Catalytic Subunits in Archaeal RNA Polymerase: Insights from MD Simulations", 第53回日本生物物理学会年会

- (3) その他

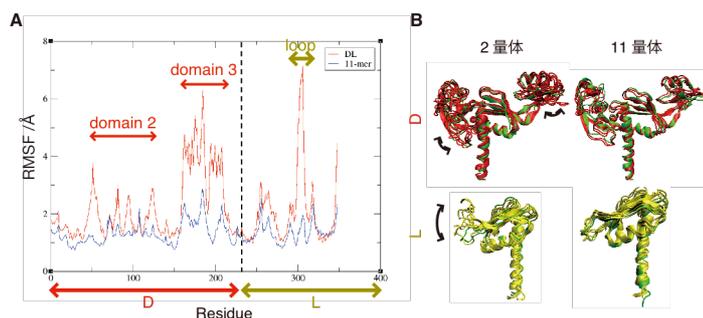


図1. RNAP D/Lサブユニットの揺らぎ (A) 残基毎のRMSF、(B)構造のスナップショット

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース*
HA-PACS	○	2800 時間
HA-PACS/TCA		
COMA		
※配分リソースについては 32node 換算時間をご記入ください。		