







京コンピュータを用いた小児マヒウイルスの 全原子分子動力学シミュレーション

名古屋大学大学院工学研究科 岡崎 進



分子動力学シミュレーション

ニュートンの運動方程式(微分方程式)

$$F_i(t) = -dV(\mathbf{r}^N)/d\mathbf{r}_i = m_i a_i(t) = m_i d^2 \mathbf{r}_i(t)/dt^2$$

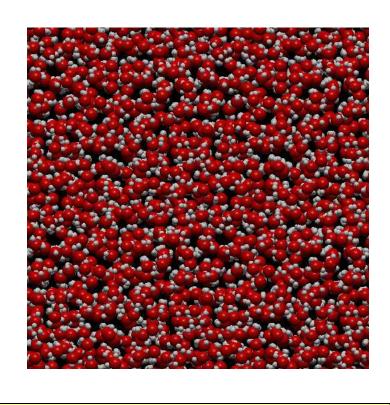
自由度の数だけの連立微分方程式

 $N = 3 \times 10^3 \sim 10^7$

数値解

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + \Delta t v_i(t) + \frac{\Delta t^2}{2m_i} F_i(t) + O(\Delta t^4)$$
$$v_i(t + \Delta t) = v_i(t) + \frac{\Delta t}{m_i} \frac{F_i(t + \Delta t) + F_i(t)}{2}$$

⊿t ~ 1 fs (10⁻¹⁵s) 光が3 μm 進む時間

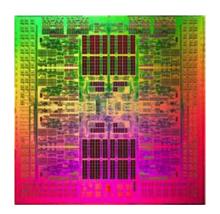


実験からは観察不可能な分子ひとつひとつの運動を追跡する

分子集団系をスーパーコンピュータで観察する

「京」コンピュータ





SPARC64 VIIIfx



- •約8万ノード、64万コア
- 理論ピーク性能 10Pflops

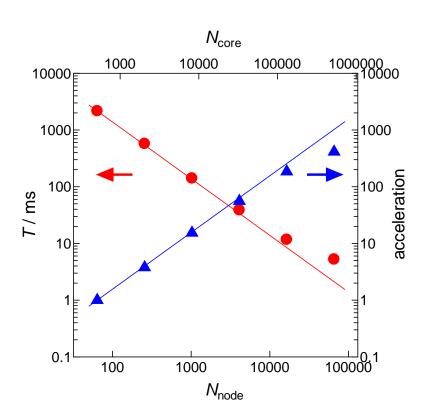








高並列汎用分子動力学シミュレーションソフト



ストロングスケーリングの測定

PYP 512個 水 3,005,952個 イオン 2,560個 計 9,999,872原子 (1,000万原子系)

長距離相互作用

FMMによる厳密計算

65,536ノード(524,288コア)並列

1,000万原子系に対して 5 ms/step

5 msで1,000万個の原子の間に働く力を計算して、3,000万個の連立微分方程式を解く

•公開済み http://www.modylas.org/

·入出力 VMD連携

Andoh et al., *JCTC* 9, 3201(2013)

MODYLASの開発(5)

実用的な汎用ソフト

- Long-ranged interaction
 - Ewald, PME, and FMM

- ・ 京コンピュータ
- •FX10
- •PCクラスター

- Ensemble
 - NVE, NVT(Nose-Hoover),
 NPT(Andersen), NPT(Parrinello-Rahman)
- Constraint
 - SHAKE/ROLL and RATTLE/ROLL
- Time evolution
 - RESPA
 - multi time step

公開済み

http://www.modylas.org/

- Free energy
 - thermodynamic integration
- 入力ツール
 - -NANO-IGNITION
- Force field ・VMD連携
 - -CHARMM, OPLSAA, and AMBER

グループの研究

生体物質 ソフトマテリアル

水中の両親媒性分子

- •水素結合
- •疎水性相互作用

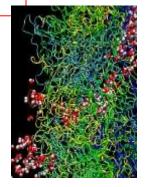
ミセル、脂質膜、タンパク質、 高分子、ウイルス、界面

- 弱い相互作用
- •半秩序/弱秩序
- 大きな熱ゆらぎ

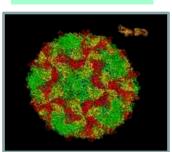
脂質膜、細胞膜 (安藤)

構造形成と機能発現 集団の分子機能

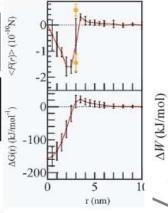


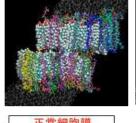


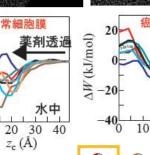
ウイルスカプシド

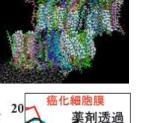


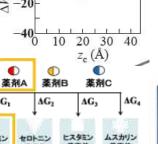






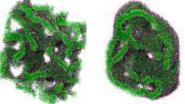


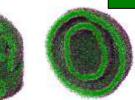




薬効と副作用 (大日本住友製薬)

粗視化シミュレーション(篠田)





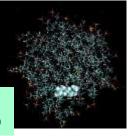
高分子粘着剤 (日東電工)

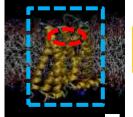


メタンハイドレート (岡山大)



可溶化 (吉井、藤本)



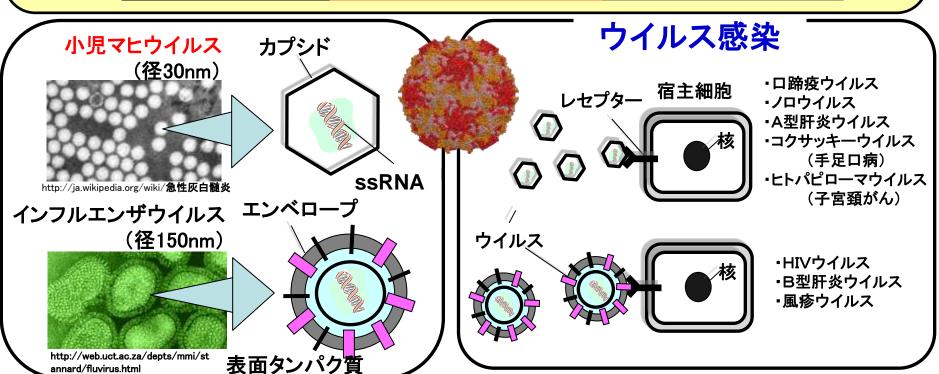


ウイルス

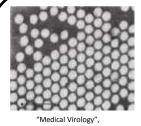
物質と生命の境界

■構造

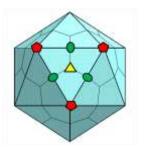
- ・遺伝子であるDNAやRNAが、タンパク質で出来た<mark>殻(カプシド)</mark>の中に収められている物質。
- ・宿主細胞の細胞膜(エンベロープ)で包まれたものもある。
- ■営み
 - ・宿主となる生物細胞を利用して自己複製を行う。 細胞膜表面にあるレセプターと結合(感染)⇒侵入⇒増殖⇒発芽

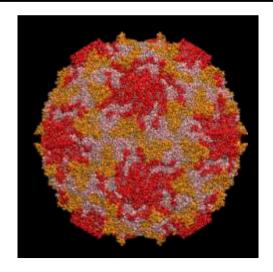


ウイルスカプシド

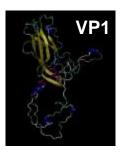


edited by D. O. White and F. Fenner, Academic Press



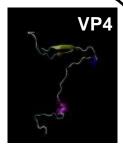


小児マヒウイルス 口蹄疫ウイルス









VP1~VP4まで各60個、 計240個のカプシドタンパク質で構成 正二十面体構造

水を含めて約1000万原子で構成することができる

- ピコルナ科等のウイルスはカプシドタンパク質とssRNAだけで構成される
- ssRNAウイルスは溶液中で外部エネルギーの助けを借りず自己組織化される
- RNAを収容したカプシドは安定であり、ゲノムを外部環境から守る。
- レセプターを認識、結合して感染する。一方で、抗体に認識され、食される。
 - カプシドを分子レベルでみるとどのようなものか?
 - ・微視的な振る舞いが巨視的な機能をどのように実現しているか?

Empty capsid

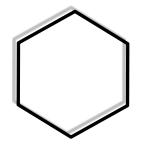
ゲノムを持たない空のカプシド

- ・自然界で生成される
- ·recombinant techniquesで人工的にも合成可
- ・レセプターに認識され、細胞中に侵入。脱殻
- ・RNAを持たないので病因とはならない一方で、免疫ができる
- ・RNAを含む完全なcapsidと比較して不安定

なぜか? そのメカニズムは?

完全なウイルス Empty capsid 薬剤の導入







安定な人エカプシドの分子設計へ

- ・理想的なワクチン
- ・高選択性DDSキャリヤー

ウイルスカプシドの分子科学

●ウイルスカプシドの構造安定性とダイナミックス

・安定な構造の仕組み

カプシドタンパク質の自発的な会合、RNAの収容、脱殻

・環境と構造安定性

温度、圧力、pH、乾燥、化学薬品、電解質濃度



- ・理想的なワクチンとしての応用
- •DDSキャリヤーとしての応用

安定な人工カプシド empty capsid

● 感染初期過程の分子機構

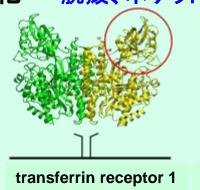
・レセプターとウイルスの特異な相互作用

・レセプターと結合後のカプシドの構造変化

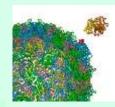
力の大きさ、起源、induced fit 脱殻、ポケットファクター



- ・カプシドに注目した新しい作用 原理を持つ抗ウイルス剤
 - ・結合を阻害する分子
 - ・構造変化を阻害する分子







CD155

研究体制

実験研究者、計算機科学研究者との共同作業

課題代表者

(名大院工) 岡崎 進 全体統括

研究分担者

(名大院工) 吉井範行 シミュレーション統括

シミュレーション、解析

MODYLAS開発統括

シミュレーション、解析

シミュレーション、解析

シミュレーション、解析

シミュレーション、解析

シミュレーション、解析

(CNRS) 山田篤志

(名大院工) 安藤嘉倫

(名大院工) 藤本和士

(名大院工) 水口朋子

(名大院工) 小嶋秀和

(名大院工) 水谷圭佑

(名大院工) 遠藤裕太

研究協力者 計算科学

生物物理

(阪大蛋白研) 中村春木

タンパク質解析

(金沢大計算) 長尾秀実

(金沢大計算) 川口一朋

MODYLAS開発 計算機科学

(慶応大院工) 泰岡顕治

(電通大情報) 成見 哲

(九州工大) 入佐正幸

実験科学

(阪大蛋白研) 中川敦史 構造生物学

(微生物化研) 野本明男 ウイルス学

(名市大院医) 田中靖人 消化器内科

(名大院医) 石川哲也 消化器内科

(名市大院医) 尾曲克己 生物物理

計算機科学

MODYLAS共同開発者、協力者

(理研) 南一生

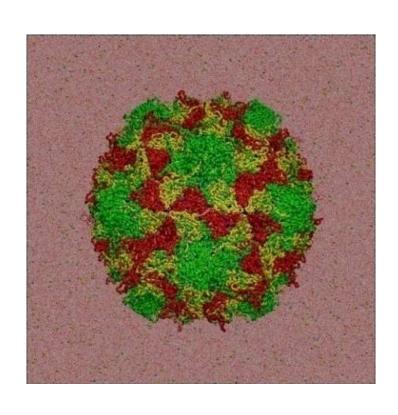
(富士通)市川真一、小松秀美、

石附 茂、武田康宏、

福島正雄

(分子研) 岩橋建輔、水谷文保

分子動力学計算



NPTアンサンブル P=1atm、T=310. 15 K SHAKE/RATTLE/ROLL CHARM22 with CMAP LJ 12 Å cut off クーロン FMM

Empty capsid

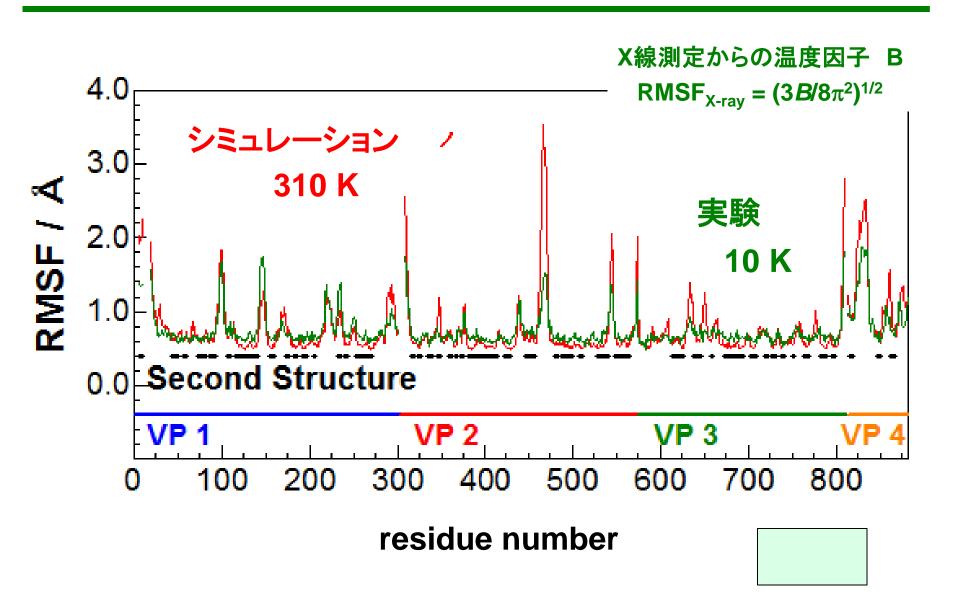
VP1、VP2, VP3, VP4 各60 スフィンゴシン 60 H₂O 1、884、218 Na⁺ 5, 310 K⁺ 136 CI⁻ 5、206 6、480、236原子

PDB 1HXS pH 7.4

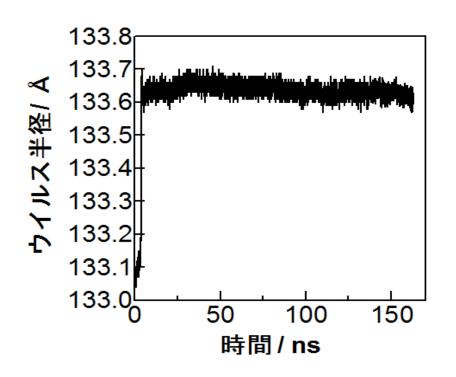
正電荷4、860負電荷5, 100

 $\Delta t = 0.5 \text{ fs/2 fs/4 fs}$ 200 ns

実験との対応



カプシドの力学的性質



- ・低温の結晶と比較して約3Å膨張
- 小さな半径ゆらぎ

等温圧縮率

ウイルス 30×10⁻⁶ atm⁻¹

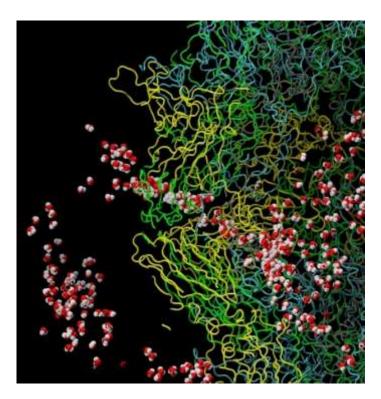
電解質水溶液 70×10-6 atm-1

・水より2倍以上固い

102nsオーダーの時定数

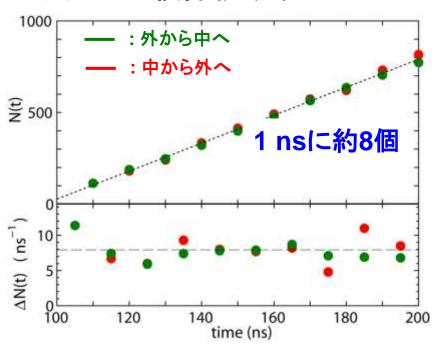
静水圧に対しては変形が小さい、固い

水の移動、交換(1)



カプシドを横切る水のストロボショット。3回回転対称軸

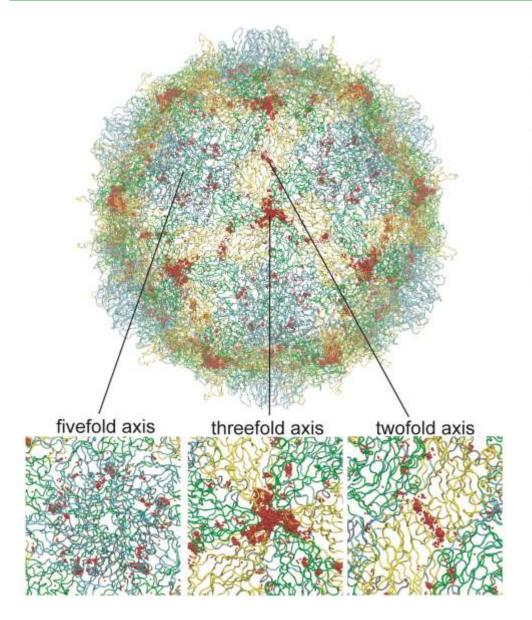
水分子の積算移動数

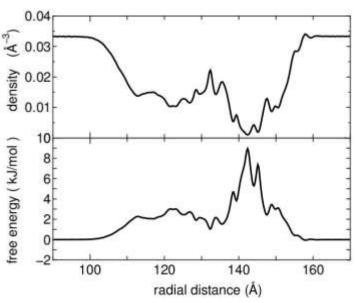


1. 水の交換は熱平衡状態にあり、 速度は極めて速い

- → 水の化学ポテンシャルは、中と外とで等しくなっている
- 2. カプシドはイオンを透過させない
 - → カプシドは半透膜として機能する

水の移動、交換(2)



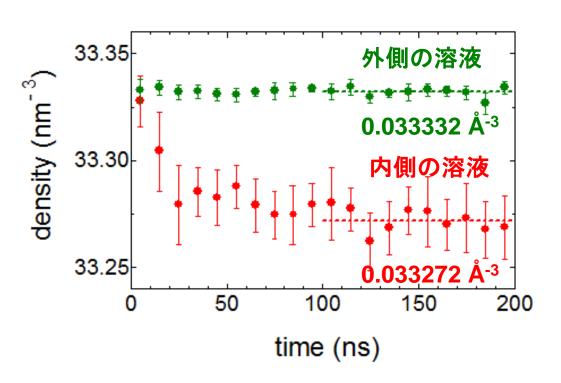


3回回転対称軸に沿った経路

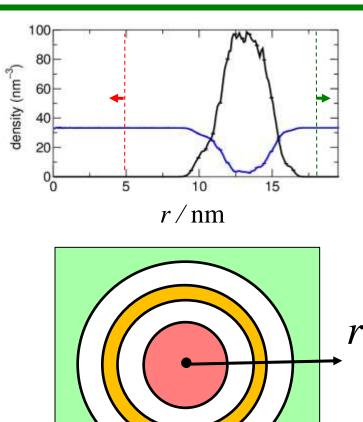
回転対称軸が経路

5回	3回	2回
23%	56%	21%

溶液の密度

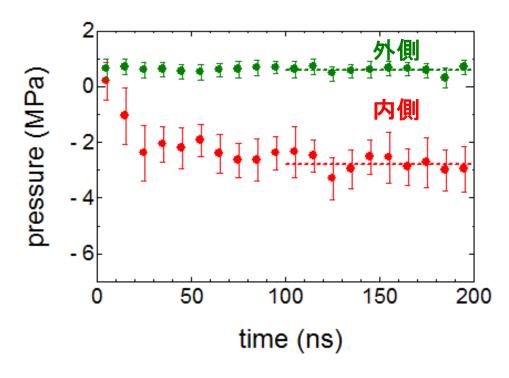


カプシド内部の溶液密度は、 外側の溶液密度より低い



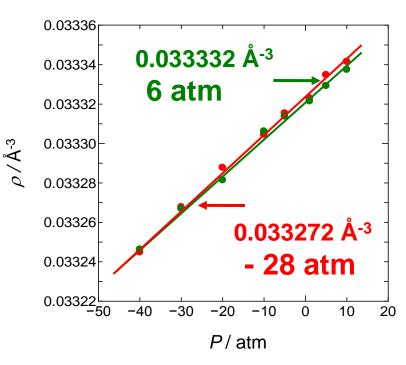


負の圧力(1)



カプシド内部の溶液の圧力は 外側の溶液の圧力より低く、 負の値を持っている

これは本当か?



バルク溶液に対する 圧力ー密度検量線

内側			外側	
H ₂ O	20, 000	H_2O	20, 000	
Na ⁺	52	Na ⁺	54	
K ⁺	1	K ⁺	2	
CI ⁻	53	CI-	56	

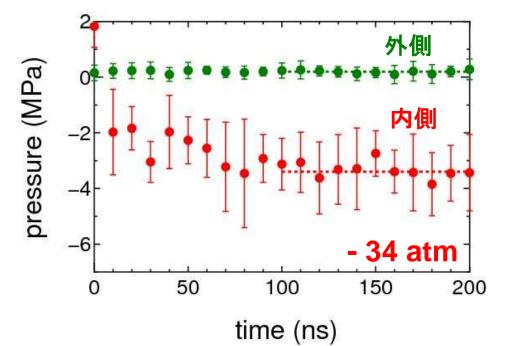
負の圧力(2)

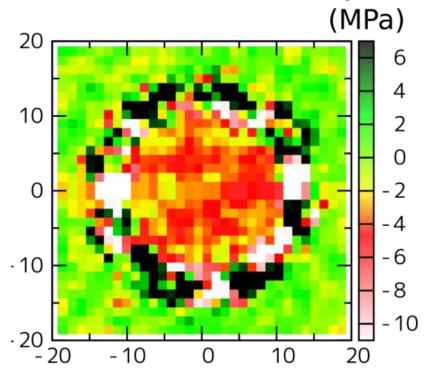
ビリアル定理からの局所圧力の計算

$$P_{\alpha} = \frac{N_{\alpha}kT}{V_{\alpha}} + \frac{1}{3V_{\alpha}} \sum_{i}^{N_{\alpha}} \sum_{j \neq i}^{N} \mathbf{r}_{ij} \mathbf{F}_{ij}$$

$$(\mathbf{r}_{i} \in V_{\alpha})$$

Z. S. Basinski, M. S. Duesbery, R. Taylor, *Can. J. Phys.* **49**, 2160(1971)

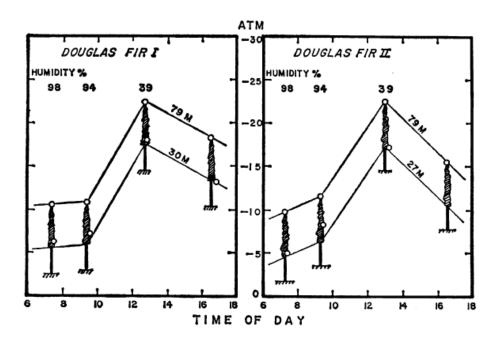




圧力・応力分布

負の圧力(3)

木質中の維管束



P. F. Scholander et al. Science 148, 339(1965)

極めて細い毛細管 親水性表面 気泡成長の臨界サイズよりも小さな空間



直径 50~400 nm

負の圧力(4)

負の圧力は

- 熱力学的には不安定状態であり
- バルクでは存在できない
- しかしながら、臨界サイズよりも小さな空間では存在し得る
- 小さな空間で相分離するよりは、負の圧力のままでいた方が安定
- しかしながら、あくまで不安定

マイナス数十気圧の圧力に対する 臨界サイズは概ね 100 nm

カプシド内部は

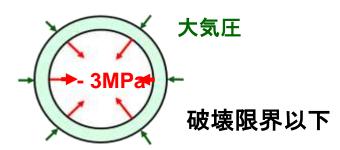
直径約 20 nmの微小な空間

負の圧力の起源

- 界面張力
- ・電解質溶液のエントロピー的な圧力 → 必ず正の圧力
- カプシドとの相互作用
 - 斥力 正の圧力
 - 引力 負の圧力

- → 必ず正の圧力
- → 負になり得る

カプシドの復元力と釣り合っている



RNAによる安定化

7500個の核酸

約20%の体積占有率

→ カウンターイオンからの寄与だけで 約50atmの圧力(浸透圧)増加

van't Hoffの式で概算

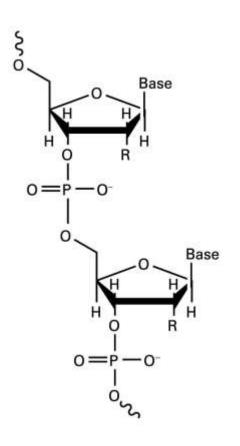
30 atmの負圧を打ち消して正圧に

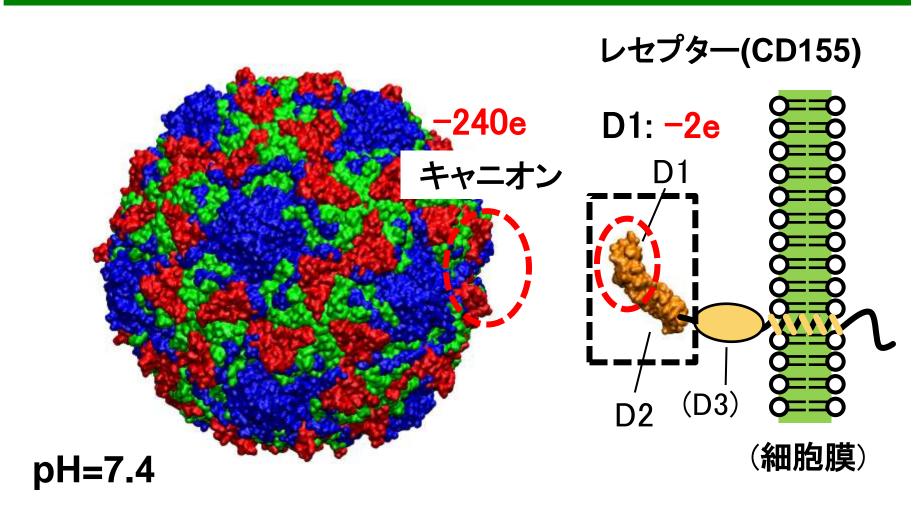
→ 安定化

Empty capsid自身はあまり安定でないが、 RNAを収容すると安定となるような場を構成



ATPのエネルギーを必要としないRNAの収容、 カプシドタンパク質の自発的な会合、脱殻





事実としてウイルスとレセプターは結合する → 引力相互作用

カプシド - レセプター間静電相互作用

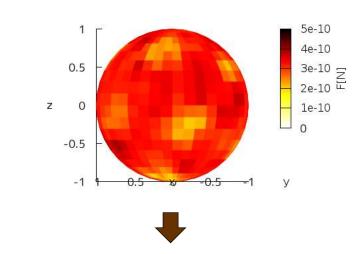


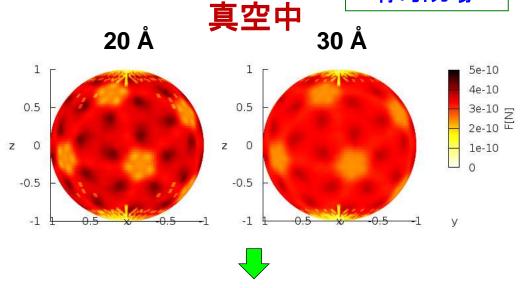
負電荷に対して

赤:斥力場 青:引力場

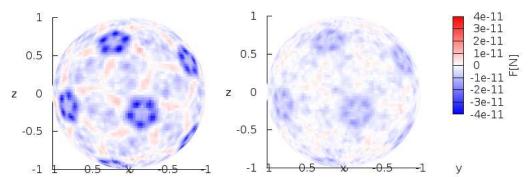
CD155との相互作用

真空中 30 Å





電解液の存在下

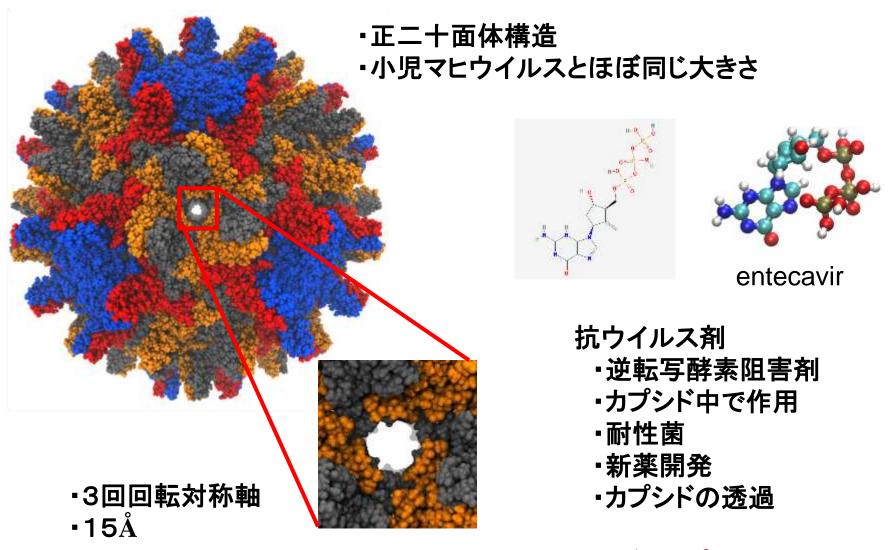


電解液の存在下では?

c.f.
Torrie and Valleau(1980)

コロイド間の引力相互作用 電解液による電場の逆転

B型肝炎ウイルス HBV



透過の自由エネルギープロフィール

共同研究者



吉安藤水小山水遠<section-header>群藤本口嶋田谷藤範嘉和朋秀篤圭裕

野本明男(微生物化研) 中川敦史(阪大蛋白研) 田中靖人(名市大院医) 石川哲也(名大院医) 尾曲克己(名市大院医) 動画作成 入佐正幸(九工大情報) 福留拓也(九工大情報)