

Molecular Modeling and Simulation Quantum Beam Science Directorate 量子ビーム応用研究部門 Japan Atomic Energy Agency 日本原子力研究開発機構



Tokyo

•Nagoya

Kyötö

Nara

0

Kizugawa, Kyoto, Japan

Ishida, Matsumoto: Dynamics of Ribosome, Holiday-Structure, Atomic model of supra-molecules using high and low resolution structural data



Yonetani: Hydration Effect, protein-DNA recognition, Analysis of neutron inelastic scattering data

Kanaeda, Ikebe: Conformation of DNA in the nucleus, Free energy calculation

Sunami: Structural Bioinformatics and Design of DNA-binding proteins



シミュレーションによる機能発現メカニズムの解明

- タンパク質の生物学的機能を知るためには、その動きを「見る」ことが重要である(実験的手段で原子レベルの運動を詳細に見るのは困難)
- 生物学的に意味がある分子は、溶媒を含めて100万以上もの原子の集合体である(タンパク質は単体ではなく、複合体で機能する)
- ・ 巨大生体分子のシミュレーションには長い計算時間(µ秒)と構造の時間軌
 がを解析するための大きな記憶容量が必要⇒超並列コンピュータが必要。



内容

・分子動力学計算ソフト SCUBA の開発





従来の分子動力学シミュレーションプログラム(非並列化):10万原子、百万ステップが限度 100万原子以上からなる系を扱える並列プログラム、解析プログラムの開発

巨大生体高分子のシミュレーションシステム

SCUBA (Simulation Codes for hUge Biomolecular Assembly)の開発



MDの並列化方法とScalability

MDの並列化方法	通信時間	Scalability
Replicated Data	$O(N \log N p)$	Not Scalable
Atom Decomposition	O(N)	Not Scalable
Force Decomposition	$O(N/\sqrt{Np})$	Not Scalable
Space Decomposition	O(N/Np)	Scalable

Scalableな並列MDプログラムでは、CPUを多く使えば、

巨大分子系を扱うことが、原理的には可能

並列計算とAmdahl's law



池口(横市大)資料改変

Parallel computing using spatial decomposition

Each processor is assigned to each region.



Reduce the cost of data transfer

実装状況 (2011年)





・分子動力学計算ソフト SCUBA の開発



▶ 相同組み換え修復、複製
 ▶ 塩基除去修復

> リボソーム

DNAの損傷と修復(複製)



組換え修復: DNA相同組換え



RuvA4量体-ホリデイ分岐DNA複合体における分岐点移動の 分子シミュレーション

PDBコード: 1C7Y (E.Coli、解像度3.1Å)



M. Ariyoshi, et al, PNAS 97, 8257-8262 (2000)



SCUBAを用いた大規模生体超分子系の機能解析



DNAに結合したRuvA4量体蛋白質の系

(RuvA: 12,628 原子, DNA: 3196 原子, 水: 32253×3 原子, Mgイオン: 54 原子の合計112,637原子)

RuvA4量体-ホリデイ分岐DNA複合体における 分岐点移動の分子シミュレーション



アンブレラサンプリングシミュレーション

Weighted Histogram Analysis Method (WHAM)

$$P(x) = \frac{\sum_{i=1}^{N_{win}} n_i(x) P_i^{(b)}(x)}{\sum_{j=1}^{N_{win}} n_j(x) \exp\left(\left[F_i - U_{bias,i}(x)\right]/k_BT\right)}, \quad F_i = -k_B T \ln\left\{\sum_{X_{bins}} P(x) \exp\left(\left[-U_{bias,i}(x)\right]/k_BT\right)\right\}$$

- N_{win}: シミュレーションの回数
- ・ U,F: i番目のシミュレーションにおけるバイアスポテンシャルおよび自由エネルギーパラメター(F は自己無撞着に計算する)
- n(x): 座標xのヒストグラム
- P^(b)(x): シミュレーションから得られたバイアス確率分布
- P(x): バイアスのない確率分布

分岐点移動の自由エネルギープロファイル

Ishida, H. J. Comp. Chem. (2010)



ミスマッチ除去修復関連タンパク質

ミスマッチ: 8-oxo G induces GC -> TA transeversion

~1,000 8-oxo Gs / day



ヌクレオチド除去修復・ミスマッチ除去修復



Martin & Scharff, Nat. Rev. Immuno. (2002)

MutS: ミスマッチ除去修復関連タンパク質

Disordered loop: Ala-Ala-Asp-Asp-Leu-Ala-Ser-Gly-Arg-Ser (Asp は加水分解反応に必須)



M. S. Junop, at al. Mol. Cell (2001), 7, 1-12

Q. MutS は、なぜmismatch DNA と結合したとき、ATP加水分解反応を行なわないのか?

MD シミュレーション (MM-PBSA法)

- 1. MutS mismatch DNA complex と MutS homoduplex DNA complex のダイナミクスの違い
- 2. 活性に必須な Asp を含む Disordered loop の動き

Difference between the correlation maps



Mainly two collaborative dynamic domains (red and blue)

Many small dynamic domains

Preliminary Conclusion



1. 自由エネルギー計算は実験値と定性的に合う

2. MutS-ミスマッチDNA複合体とMutS-正常DNA複合体のダイナミクスの違い

Atomic models of Ribosome at different states using low resolution models and a single high resolution model





Peptide synthesis Ribosome



Agrawal, R.K. et al. J. Cell. Biol. (2000)

M.W. 2.7M ~ 5M Da
Synthesis speed
ca. 20 amino acids/s
(speed 21 nm/s)



http://en.wikipedia.org/wiki/Ribosome

Low resolution model -> Atomic Model

Low resolution models of ribosome by EM

EM Navigator 国 3次元電子顕微鏡データナビゲーター [English / 日本語]
DNA:複製・修復 +/- すべて
RNA:転写・スプライシング すべて

松本 研究副主幹

EM navigator

http://emnavi.protein. osaka-u.ac.jp/

EM構造の例 EMDB-5030(6.4Å分解能)



EM Navigator, PDBj より引用

EM images at various reaction states are available



2011/10/18 第3回バイオスーパーコンピューティング研究会@和光 Conformational Changes based on the Elastic network model



50S

PDB structure 3rd mode r_20³ r₂₀³ r_0^3 5th mode r_20⁵ r₂₀5 r_{40}^{5} r₀5 6th mode r₄₀6 r₂₀6 r_20⁶ r_0^6

Matsumoto & Ishida, Structure, (2009)

Dynamics of Peptide Elongation Cycle





今後の予定、展望

京では、どのくらいの規模の分子がどの程度計算できるのか?



東海研のスパコン (13TF)を占有すると



^{2011/10/18 第3回バイオスーパーコンピューティング研究会@和光 核内でのDNAのパッケージング}



Felsenfeld & Groudine, Nature (2003)

Luger et al., Nature (1997)

遺伝子の転写はどのように制御されているのか?



Mavrich, T. N. et al., Genome Res., 18, 1073-1083, 2008





Swiveling model (旋回モデル)



Bowman, Curr. Opin. Str. Biol. 20:1-9, 2009

Loop/bulge propagation



Bowman, Curr. Opin. Str. Biol. 20:1-9, 2009

謝辞

分子シミュレーション研究グループ(原子力機構)

石田	恒、	松本	淳
米谷	佳晃、	角南	智子
金枝	直子,	池部	仁善

東京大学

北尾 彰朗

JASRI

城地 保昌、 郷 信広