

## 1E04

### 京コンピュータを用いたウイルスの全原子分子動力学シミュレーション

(名大院工) 岡崎 進

#### All-Atom Molecular Dynamics Calculation Study of Viruses Using the K-Computer

(Nagoya Univ.) Susumu Okazaki

【序】 コンピュータの演算性能は現在に至っても衰えることなく向上を続け、計算機技術の進歩はとどまるところを知らないかのごとくである。このことは、京コンピュータの登場をみてもよく理解できる。このような流れの中にあつて、分子シミュレーション研究も研究対象を一層巨大なシステムへと展開しようとしている。

計算機性能が向上し、計算機に応じたソフト開発がなされれば、それまで扱うことのできなかつた大きな系に対する研究が可能となる。大規模計算によりはじめてシミュレーション研究が可能となる巨大物質系は、新しいサイエンスの宝庫である。京コンピュータを用いて実際に手の届きそうなものは、概ね  $10^6$  から  $10^7$  原子系で構成される系である。もしこのような系に対して MD 計算が実行できるようになれば、ウイルスカプシドの構造安定性や感染の初期過程についての分子レベルでの研究も可能となる。その他、たとえば細胞環境に近い高濃度タンパク質水溶液、リポソーム、ミセル集合体、高分子膜等々も研究対象となり得る。

【MODYLAS】 高並列計算機を使用するに際しては、高い並列化性能を持つソフトの準備が重要となる。高並列汎用分子動力学シミュレーションソフト MODYLAS<sup>1</sup> は、京コンピュータにおける超並列計算に対応するために、並列化効率を大幅に低下させる FFT を実質的に回避しながら、周期境界条件下にある分子集合体における長距離力に対して FMM を用いて高精度に計算できるペタフロップス級の MD 計算を目指した汎用プログラムである。京コンピュータ上で行った 65,536 ノード (524,288 コア) を用いた計算では、1,000 万原子系の MD 計算 1 ステップの実行を 5 ms で終える性能を有している。MODYLAS は、自由エネルギー計算をはじめとして分子シミュレーションに関わる様々な機能を備えており、京コンピュータ等を用いたナノ分野、バイオ分野における分子集団系の研究に用いることができる。本ソフトはソースも含めて近々に公開予定である。

【MD計算】 小児マヒウイルスカプシドは、VP1 から VP4 までの 4 種類各 60 個、合わせて 240 個のカプシドタンパク質からなる<sup>2</sup>。ここでは、電解質水溶液中のウイルスカプシド 1 個に対してシミュレーションを行った。生理学的条件 pH7.4 においては、カプシドは合わせて 4,860 個の正電荷と 5,100 個の負電荷にイオン解離しており、240 個の過剰の負電荷を持つ。溶媒としての水分子は 1,884,218 個、電解質は、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup> がそれぞれ 5,310 個、136 個、5,206 個で、全系は 6,480,236 原子で構成される。

初期構造には X 線結晶構造解析 PDB 1HXS<sup>3</sup> を用いたが、RNA は X 線で観測されず構造情報がないため、本研究においては RNA を含めていない。つまり、empty capsid に対するシ

ミュレーションとなっている。

計算開始直後の *NVE*、*NVT* アンサンブルにおける様々な初期化過程を経て、*NPT* アンサンブルでの長時間シミュレーションを実施し、熱平衡状態に到達した。平衡到達後のスナップショットを図に示す。全計算時間は 200 ns である。

【カプシドの構造安定性】 平衡状態において、単位時間当たりのカプシド内から外へ、またカプシド外から内への水分子の移動数は同数であり、水の交換平衡が成立している。水の移動速度はいずれの方向も 1 ns あたり約 9 個であり、速い。つまり、約 22 マイクロ秒でカプシド内のすべての水分子を自発的に交換する。このことは、小児マヒウイルスは数千気圧にものぼる圧力耐性を有する一方で、乾燥に対して容易に不活化するといったことをよく説明している。一方で、電解質は透過させない。つまり、カプシドは浸透膜として機能する。生理的条件下での電解質濃度において浸透圧はさほど高くはなく、カプシドの安定性に影響するほどではないだろう。事実、真水中でウイルスは長時間活性を保つ。

カプシド内外の電解液の状態はさらに興味深い。カプシド内部と外部の電解液の圧力を密度-圧力検量線から評価すると、カプシド内の電解液圧力は負の値を示す。ビリアル定理から求めた圧力も負であり、密度の結果と定量的に良い対応を示した。負圧はバルクにおいては存在し得ないが、小さな空間であるカプシド内は負圧に保たれる。負の圧力は不均一な系、例えば植物の維管束やナノスケールの毛細管において現実生成されることはよく知られているが、ウイルスにおいてもそれが見られることは興味深い。この圧力差によりカプシドは収縮し、これに拮抗する復元力を発生させ力学的釣り合いを保つ。小児マヒウイルスや口蹄疫ウイルスなどピコルナ科のウイルスにおいては、自然界でも多く **empty capsid** が生成されるが、**RNA** を含む完全なウイルスと比べ不安定である。負の圧力は熱力学的には不安定であることを意味しており、**empty capsid** の不安定性の一因となっていると考えられる。

カプシド内外の電解液の状態はさらに興味深い。カプシド内部と外部の電解液の圧力を密度-圧力検量線から評価すると、カプシド内の電解液圧力は負の値を示す。ビリアル定理から求めた圧力も負であり、密度の結果と定量的に良い対応を示した。負圧はバルクにおいては存在し得ないが、小さな空間であるカプシド内は負圧に保たれる。負の圧力は不均一な系、例えば植物の維管束やナノスケールの毛細管において現実生成されることはよく知られているが、ウイルスにおいてもそれが見られることは興味深い。この圧力差によりカプシドは収縮し、これに拮抗する復元力を発生させ力学的釣り合いを保つ。小児マヒウイルスや口蹄疫ウイルスなどピコルナ科のウイルスにおいては、自然界でも多く **empty capsid** が生成されるが、**RNA** を含む完全なウイルスと比べ不安定である。負の圧力は熱力学的には不安定であることを意味しており、**empty capsid** の不安定性の一因となっていると考えられる。

【感染初期過程】 一方で、感染の初期過程であるレセプターとウイルスの結合において、両者の相互作用を自由エネルギーレベルで解析しつつある。MD計算からは、**CD155** レセプターと小児マヒウイルスとの間に働く平均力は比較的近距离においても小さいものでしかなく、このような巨大な構造体間でもわずかに水中のメタン-メタン間の相互作用の 10 倍程度でしかない。これは、レセプターがウイルスを認識する際に、かなり確率論的な過程が含まれていることを意味する。レセプターとの結合はエンドサイトーシスや脱殻のトリガーとなり、その結合構造は大変興味深いものであるが、現在、**induced fit** 機構も含めた、詳細な検討を行っているところである

本研究は、理研 AICS における京コンピュータを用いて行った。

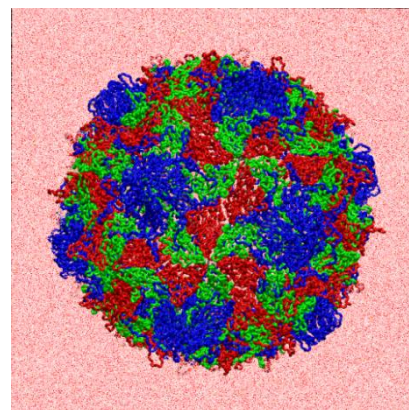


図 MD計算からの小児マヒウイルスカプシドのスナップショット。

- 1) Y. Andoh et al. *J. Chem. Theor. Comp.* **9**, 3201(2013).
- 2) *Fields Virology*, ed. by D. M. Knipe and P. M. Howley, Lippincott Williams & Wilkins(2007).
- 3) S. T. Miller, J. M. Hogle, D. J. Filman, *J. Mol. Biol.* **307**, 499(2001).