

京コンピュータを用いたウイルスの全原子シミュレーション

3. 溶液中のカプシドの安定構造

(名大院工¹, 名大院工・計算科学センター², 立命館大薬³, 阪大蛋白研⁴, 微化研⁵)

○小嶋秀和¹, 吉井範行², 山田篤志¹, 安藤嘉倫¹, 藤本和士³, 水谷圭佑¹,
岡崎 進¹, 中川敦史⁴, 野本明男⁵

Large-scale all-atom molecular dynamics calculation of viruses using the K-computer.

3. Stable structure of poliovirus capsid in solution

(Graduate School of Engineering, Nagoya Univ.¹, Graduate School of Engineering, Nagoya Univ.², Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan Univ.³, Institute for Protein Research, Osaka Univ.⁴, Institute of Microbial Chemistry⁵)

○Hidekazu Kojima¹, Noriyuki Yoshii², Atsushi Yamada¹, Yoshimichi Andoh¹, Kazushi Fujimoto³, Keisuke Mizutani¹, Susumu Okazaki¹, Atsushi Nakagawa⁴, Akio Nomoto⁵

【はじめに】 京コンピュータを用いた水溶液中でのポリオウイルスの全原子シミュレーションの一連の講演(1E04,1E06,3P091,4D10,3P092)において、シミュレーションで得られた安定な構造について、本発表で報告する。

これまでにウイルスの様々な研究が行われてきているが、それらのほとんどは分子レベルの解明には至っていない。そこで、ウイルスの分子論を明らかにするために、本研究グループで開発した高並列汎用分子動力学シミュレーションソフトウェア MODYLAS[1]と京コンピュータを用いて溶媒を含む全原子モデルのシミュレーションを行ってきた。ここでの対象は、4種のタンパク質 VP 1、VP 2、VP 3、VP 4 からなるユニットが 60 個集合し、計 240 個のタンパク質からなるポリオウイルスのエンペティカプシド(図 1)である。本発表では、平衡化シミュレーションから得られた溶液中でのポリオウイルスカプシドの安定構造について述べる。

【計算内容】 初期座標として、ポリオウイルスカプシドの結晶構造 (PDB ID: 1HXS[2])を、熱膨張を考慮して各タンパク質の重心を動径方向に 0.257 nm 拡大したものと、リン酸緩衝生理食塩水と同じイオン強度の溶液を配置した 6,480,326 原子の系を一辺 40 nm の立方体セルに用意した。分子動力学計算は MODYLAS[1]を用いて京コンピュータ上で行った。計算条件は以下の通りである。LJ 相互作用のカットオフ半径は 1.2 nm とし、長距離クーロン相互作用には FMM-Ewald 法を用いた。水素原子を含む化学結合長の拘束には SHAKE/ROLL,

RATTLE/ROLL 法を用いた。力場は、タンパク質とイオンには CHARMM 22 with CMAP、水分子には TIP3P を用いた。時間発展は、時間刻み幅を 0.5 fs(分子内相互作用)、2 fs(直接分子間相互作用)、4 fs(分子間長距離相互作用)とした multi-time-step を用いた RESPA 法により解いた。エネルギー最小化と水分子数の調整も含めた平衡化に向けた 5.5 ns の NVT アンサンブルでの計

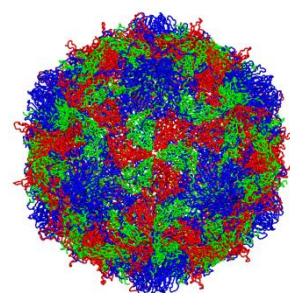


図 1. ポリオウイルス

算を行った後に、NPT(1 atm、310.15K)アンサンブルで 200 ns の計算を行った。

【結果と考察】 図 2 左は、ウイルス表面の原子位置から求めたカプシド半径を示している。溶液中の半径は、結晶時の 14.7 nm から約 3%大きく、50 ns 以降は 15.1 nm で良く収束している。それ以降には大きな構造変化は起こってないと言える。この結果は、電子顕微鏡で得られるカプシド半径である約 15 nm と良く一致している。

図 2 右は、初期構造を参照にしたカプシドの RMSD を示している。全主鎖原子の RMSD は 100 ns 以降に概ね収束しているが、わずかに約 0.02 nm の増加がある。その一方で、カプシドの骨格部分に注目した、loop や末端部分を除いたタンパク質重心の RMSD は 100 ns で良く収束しており、またカプシド内の疎水性ポケットに収まっている sphingosine の RMSD は 70 ns で収束している。従って、カプシドを形成している骨格部分は平衡に至っていると言える。100 ns 以降のトラジェクトリから得られた各アミノ酸残基の RMSF が図 3 に示されており、これは X 線構造解析により得られる温度因子からのもの[2]と良く一致している。以上より、生理食塩水環境下での、安定した状態の構造がシミュレーションにより得られた。ここで得られた平衡状態での安定構造に基づいて、カプシド内の圧力(講演：4D10)およびカプシド内外の水の交換(講演：3P092)が議論されている。

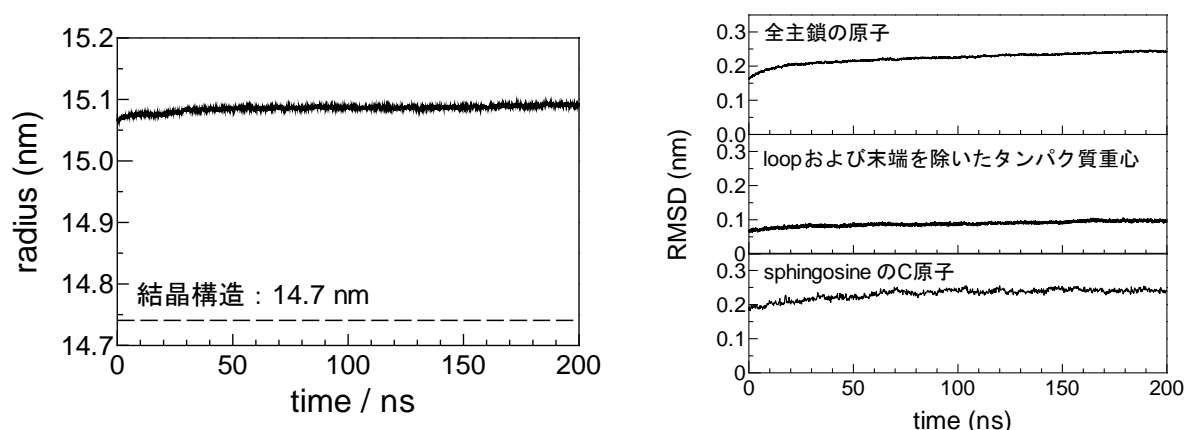
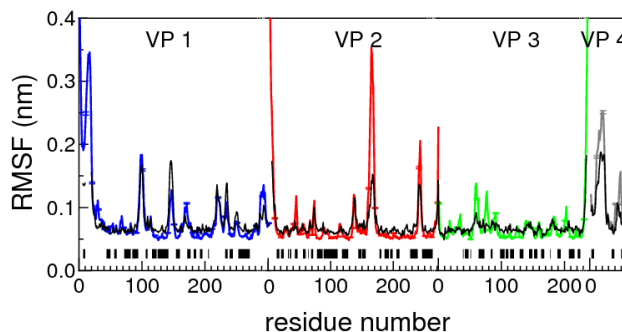


図 2. (左) カプシド半径(シミュレーション(実線)および結晶構造(破線))。 (右) 全主鎖の原子、loop および末端部分を除いたタンパク質重心、およびカプシド内の sphingosine の C 原子の RMSD。

図 3. 平衡状態に至った 100–200ns のトラジェクトリから得られた各アミノ酸残基の RMSF。色のついた線がシミュレーションによる結果、黒色の線が X 線構造解析の温度因子による値[2]。図下の太い黒色は二次構造の位置を示す。



【参考文献】 [1] Y. Andoh, N. Yoshii, K. Fujimoto, K. Mizutani, H. Kojima, A. Yamada, S. Okazaki, K. Kawaguchi, H. Nagao, K. Iwahashi, F. Mizutani, K. Minami, S. Ichikawa, H. Komatsu, S. Ishizuki, Y. Takeda, and M. Fukushima, *J. Chem. Theory Comput.*, 9, 3201 (2013). [2] S.T. Miller, J.M. Hogle, and D.J. Filman, *J. Mol. Biol.* 307, 499 (2001).