

hp120027



最小自由エネルギー経路探索法による 多剤排出トランスポーターの薬剤排出機構の解明

○木寺詔紀^{1,2} 寺田透^{1,3} 藤崎弘士^{1,4} 森次圭¹ 松永康佑^{1,5} 池口満徳^{1,2}

¹ 理研・次世代計算科学

² 横浜市立大・生命ナノ

³ 東京大・農学生命

⁴ 日本医科大・物理

⁵ 理研・AICS

平成25年度「京」を中核とするHPCIシステム利用研究課題 中間報告会
平成25年10月2日～3日 タイム24ビル 東京

ご説明内容

- 課題の資源利用状況について
 - － 配分資源量と消費率
 - － 資源利用の内容
- 課題の成果について
 - － 研究課題の概要
 - － 今期の成果
 - － まとめ

課題の資源利用状況について

資源利用状況

通期配分資源

- 一般利用枠配分資源量: 465万ノード時間
- 平成25年度上期成果創出・加速枠: 200万ノード時間
- 合計: 665万ノード時間

今期配分資源

- 今期配分資源量: 354万ノード時間 (成果創出・加速枠を含む)

利用状況

前期

今期

期間	2012年度下半期	2013年度上半期 (8月まで)
配分資源量	157万ノード時間	354万ノード時間
消費率	94.9%	88.6%

今期の資源利用の内容

成果創出・加速枠分 (200万ノード時間)

- 有限温度ストリング法による最小自由エネルギー経路探索計算 3,600ノード/job × 2個
- jobあたり多剤排出トランスポート (50万原子) × 100個を使用して経路を表現

一般利用枠分 (154万ノード時間)

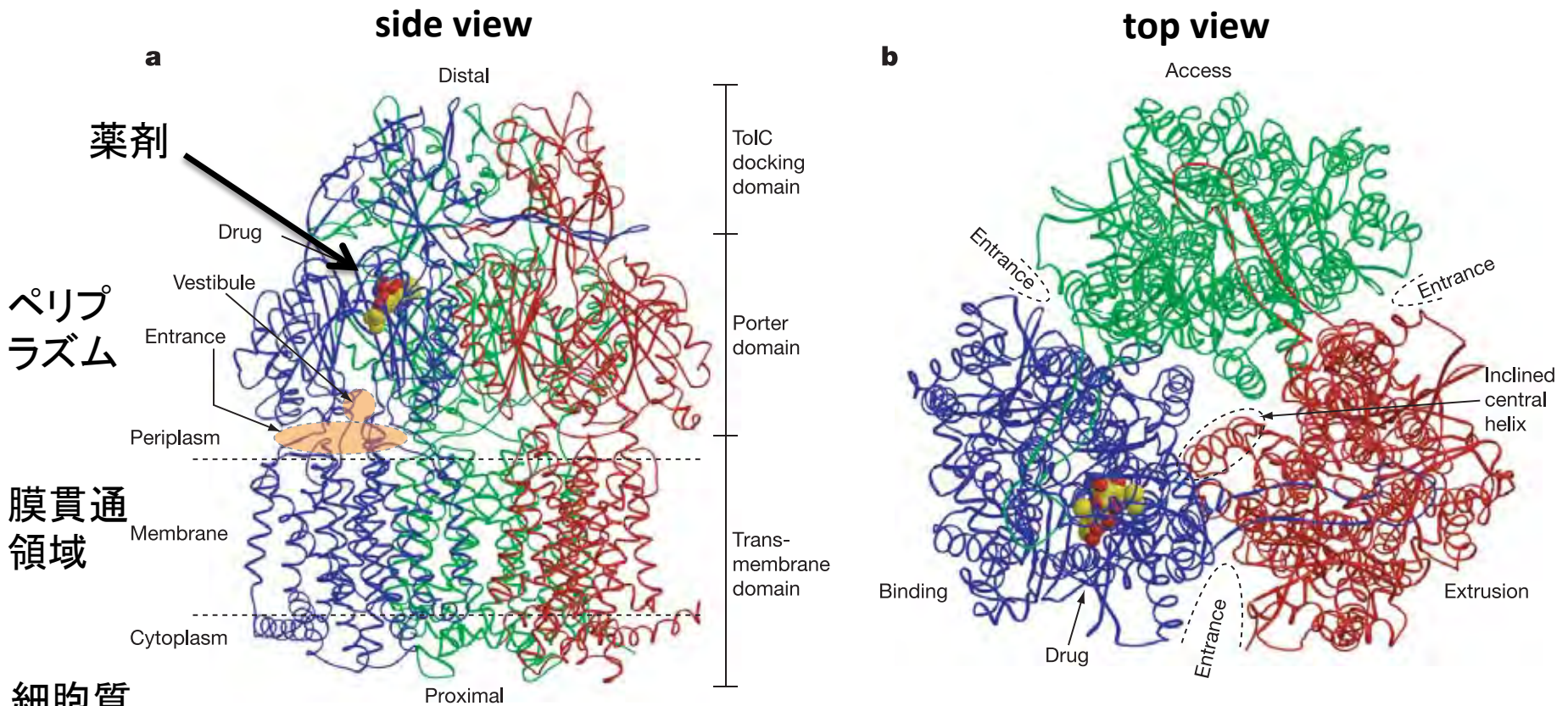
- 経路探索計算でみつかった経路上でのアンブレラサンプリング 36ノード/job × 200個
- 経路上の自由エネルギー変化を定量的に評価

京を使ってはじめて可能となった規模の計算

課題の成果について

多剤排出トランスポーター(AcrB)の紹介

抗生物質耐性をもつ細菌(多剤耐性菌)の細胞膜に存在するタンパク質。細菌に作用するはずの薬剤を能動的に細胞外へ排出してしまう。



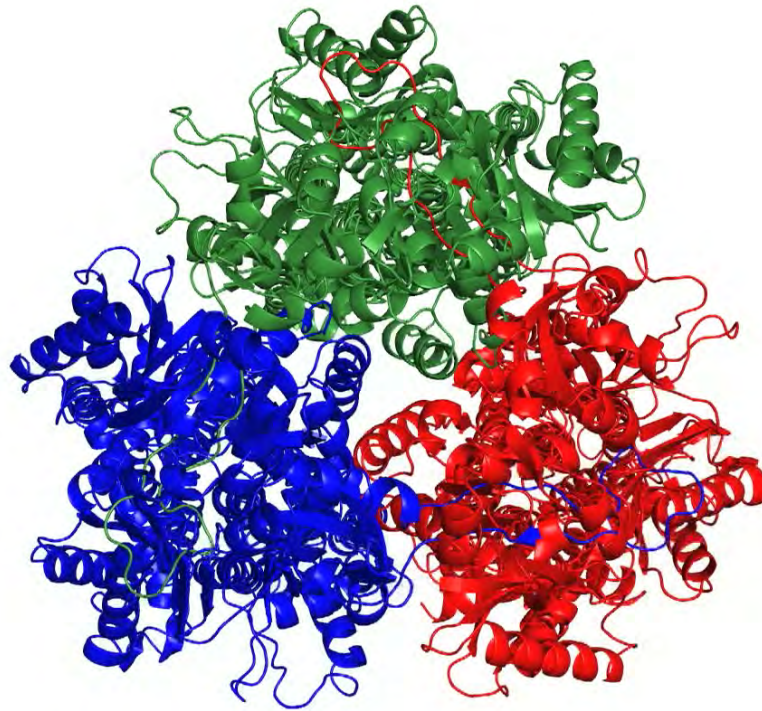
多剤排出トランスポーターの結晶構造

S. Murakami, et al., *Nature* **443**, 173 (2006).

ホモ三量体、非対称構造

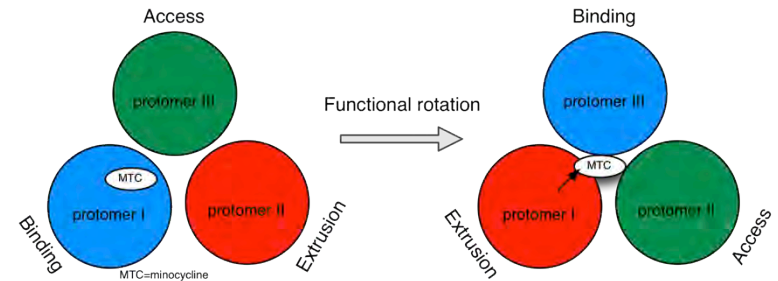
本課題の目的

結晶構造のモーフィング



これまでの研究から提出された薬剤排出メカニズムの仮説

1. 3つの異なる状態が回転(機能回転)することで薬剤が能動輸送される

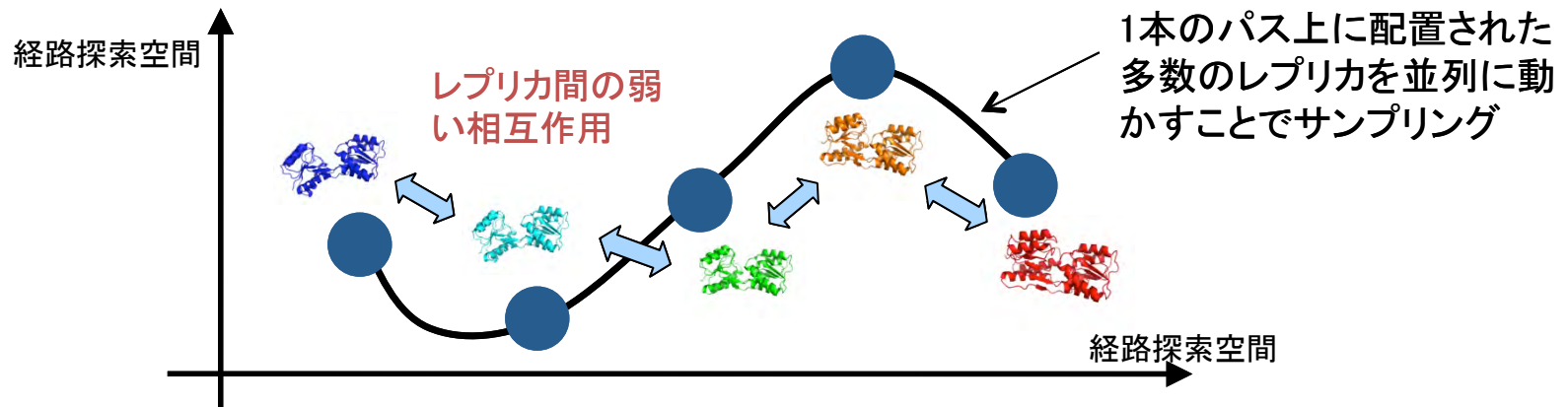


2. 膜貫通領域におけるプロトン透過が機能回転の原動力。それがペリプラズム側のドメインへ伝わって構造変化を引き起こす

我々の目的:

薬剤を排出過程の全原子シミュレーションを行いこれらの仮説を検証
機能回転仮説の検証、プロトン化状態によるエナジेटイクスの変化、薬剤排出のボトルネックとなりうる相互作用を調べる

有限温度ストリング法による 最小自由エネルギー経路探索

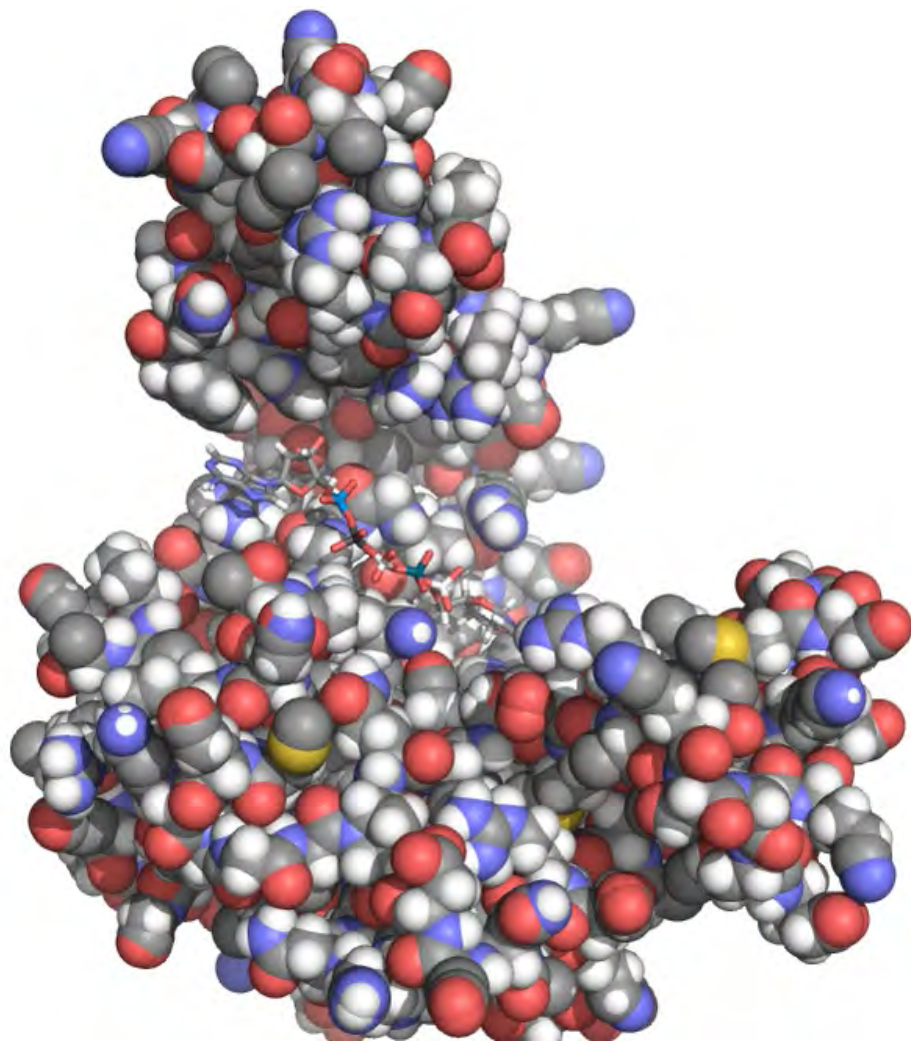
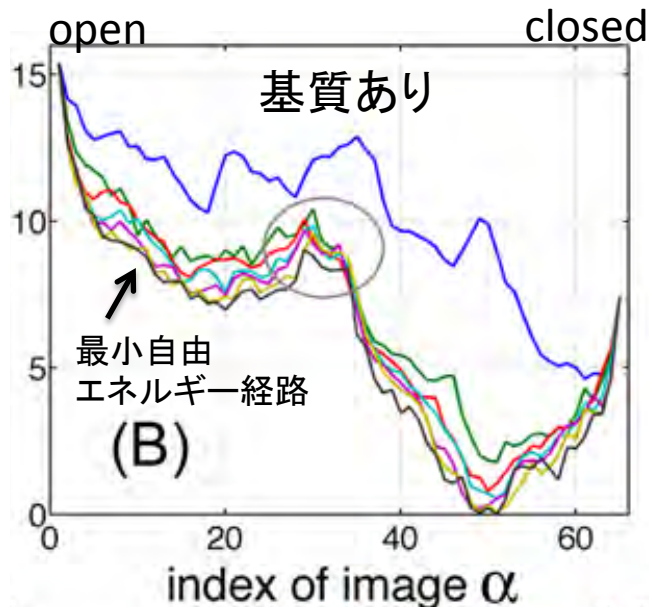
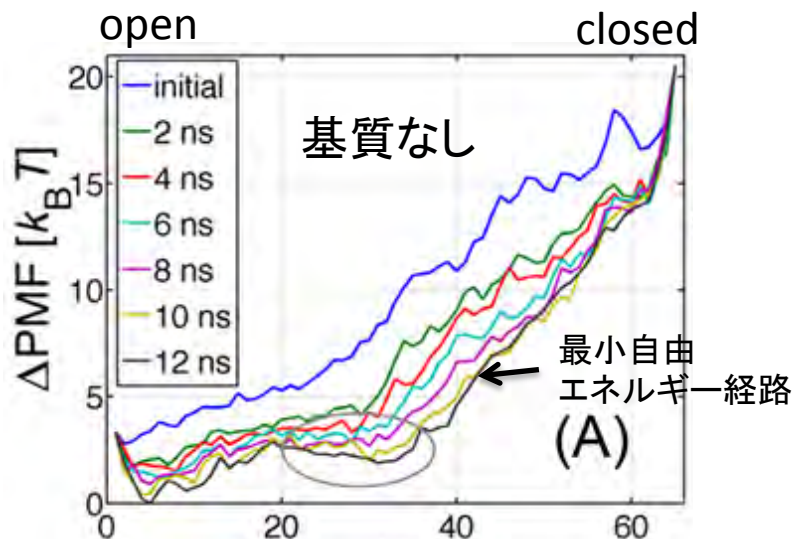


“ふつう”にシミュレーションするのではなく、始状態と終状態を繋ぐ構造変化経路上に少しずつ構造の異なるコピー系を配置し、それらをまとめて動かすことで効率良くサンプリングする

高並列マシン(スパコン)があって初めて可能な手法

これまでの応用例: アデニル酸キナーゼの構造変化

構造変化パス上のエネルギー変化
(実験結果と定性的に合う)



Y. Matsunaga, et al., *PLoS Comput. Biol.* **8**, e1002555 (2012).

今期の成果

前期: 経路探索計算の準備

- 各100 nsの平衡サンプリング (MARBLEを使用)
- 平衡サンプリングデータから集団運動モードを経路探索空間として抽出
- 10 nsのTargeted MDにより機能回転と薬剤排出の初期経路を作成(MARBLEを使用)
- 初期パス上の初期パス(100個のレプリカ)を1.4 ns かけて平衡化(mu2libを使用)

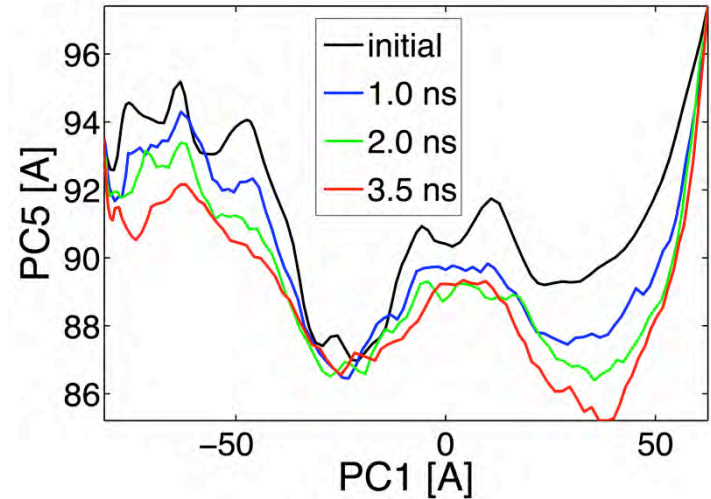
今期: 経路探索と自由エネルギー評価

- 有限温度ストリング法による最小自由エネルギー経路探索 各3.5 ns (mu2libを使用)
- 見つかった経路上でのアンブレラサンプリング 1 ns ~ (mu2libを使用)

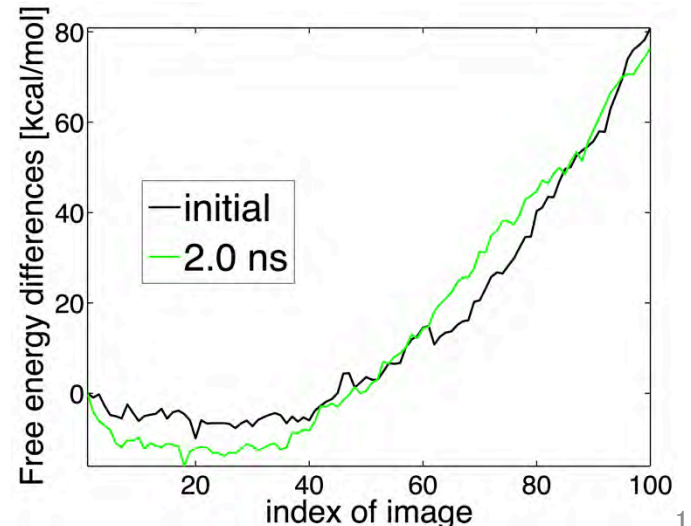
来期: 引き続き経路探索と自由エネルギー評価

- データ解析(エネルギー・構造解析)

経路探索によるパスの計時変化



みつかった経路上の自由エネルギー変化



まとめ

- グランドチャレンジで開発してきた **MARBLE** と **mu2lib** の互いの長所を生かして京で多剤排出トランスポーターの機能回転シミュレーションを実行している
- 今期は、有限温度istring法による最小自由エネルギー経路探索と、みつかった経路上でのアンブレラサンプリングを行った
- 成果創出・加速枠を利用して、経路探索計算を加速することができた。また、アンブレラサンプリングにより自由エネルギーを定量的に評価している。
- 来期は特に、得られたデータのエネルギー・構造解析を行う