

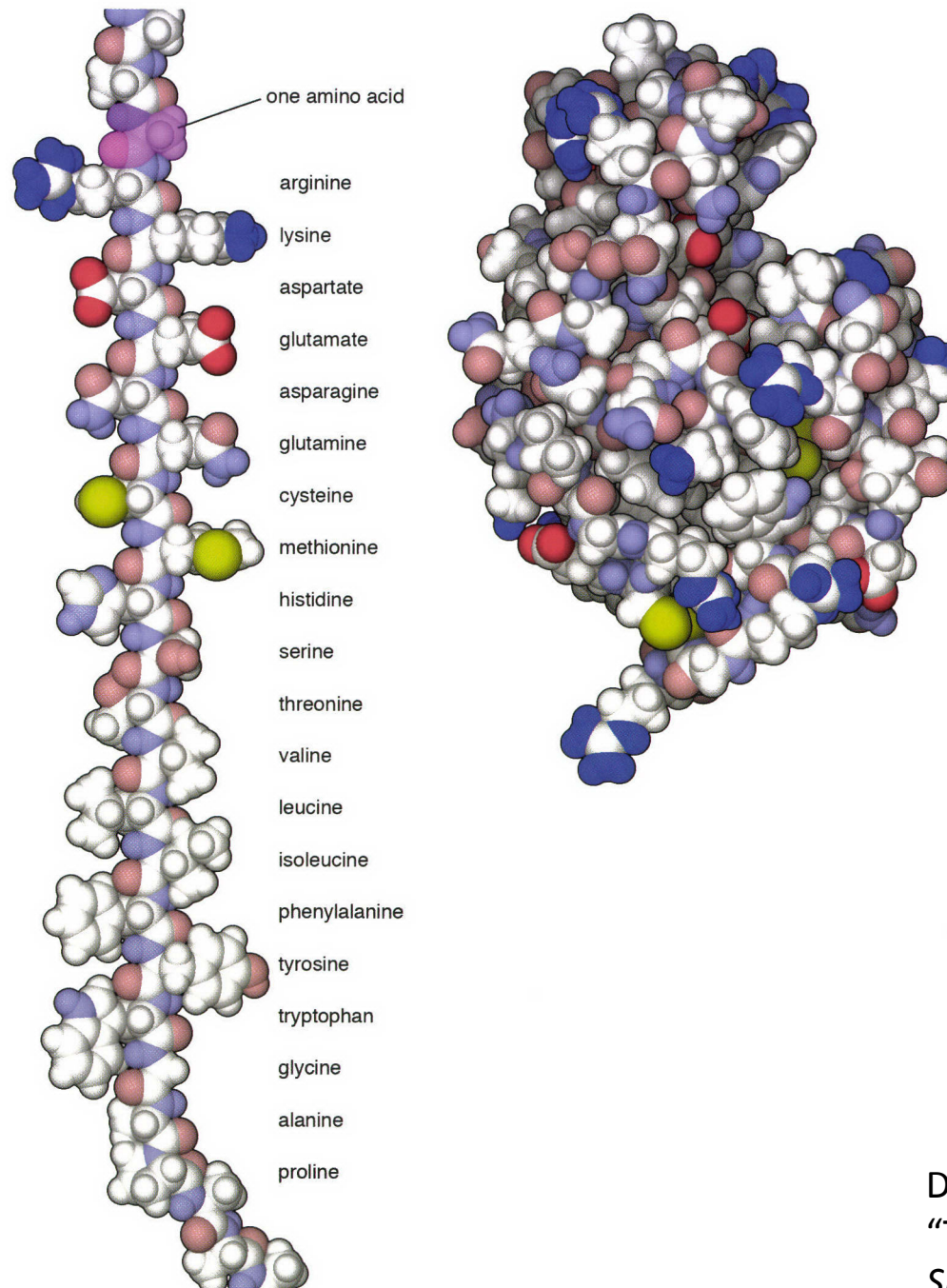
An Introduction to molecular dynamics simulations of biomolecules:

Towards an understanding of protein functional motions

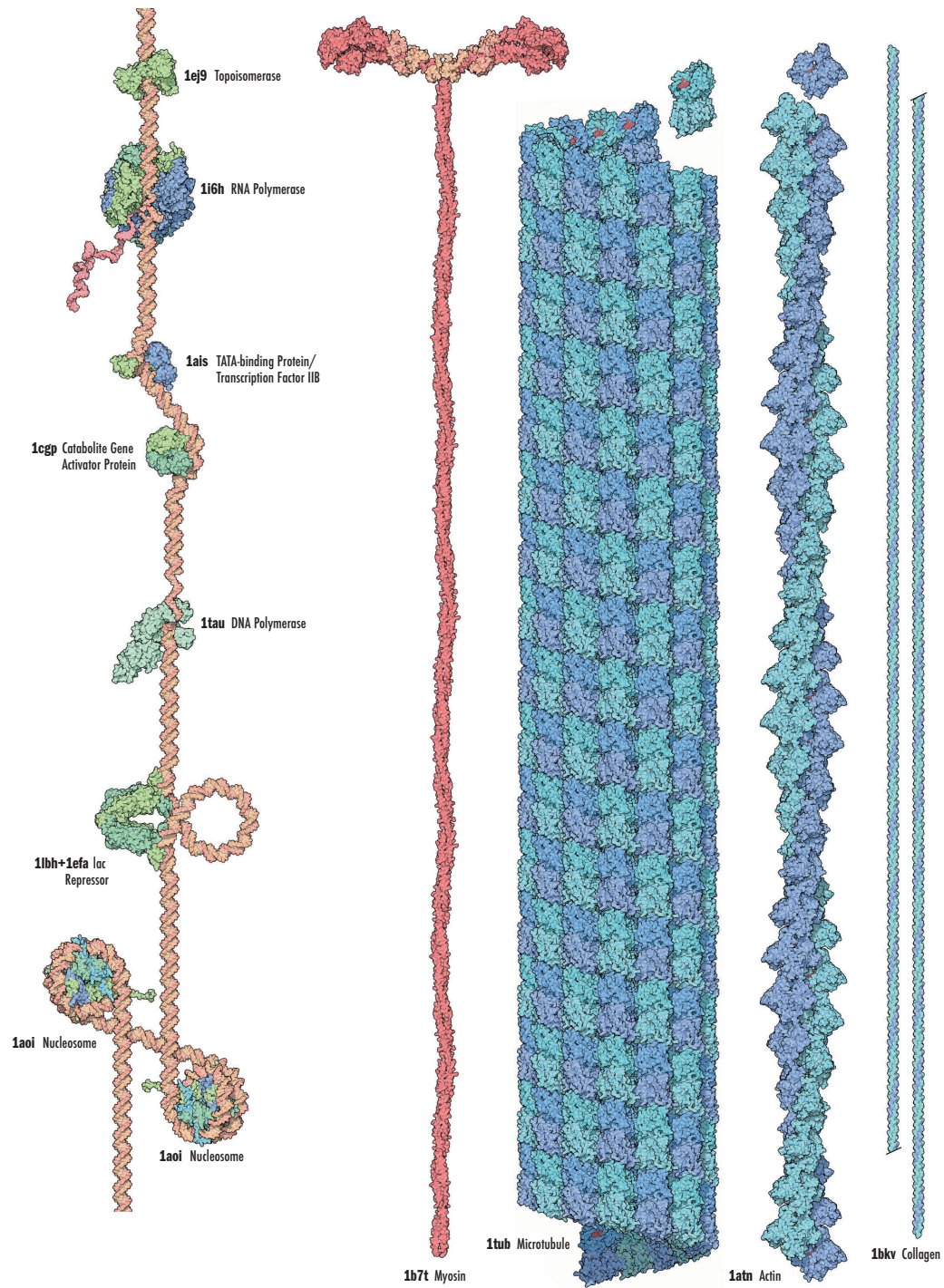
Yasuhiro Matsunaga
RIKEN AICS

AICS Cafe
11 May, 2012

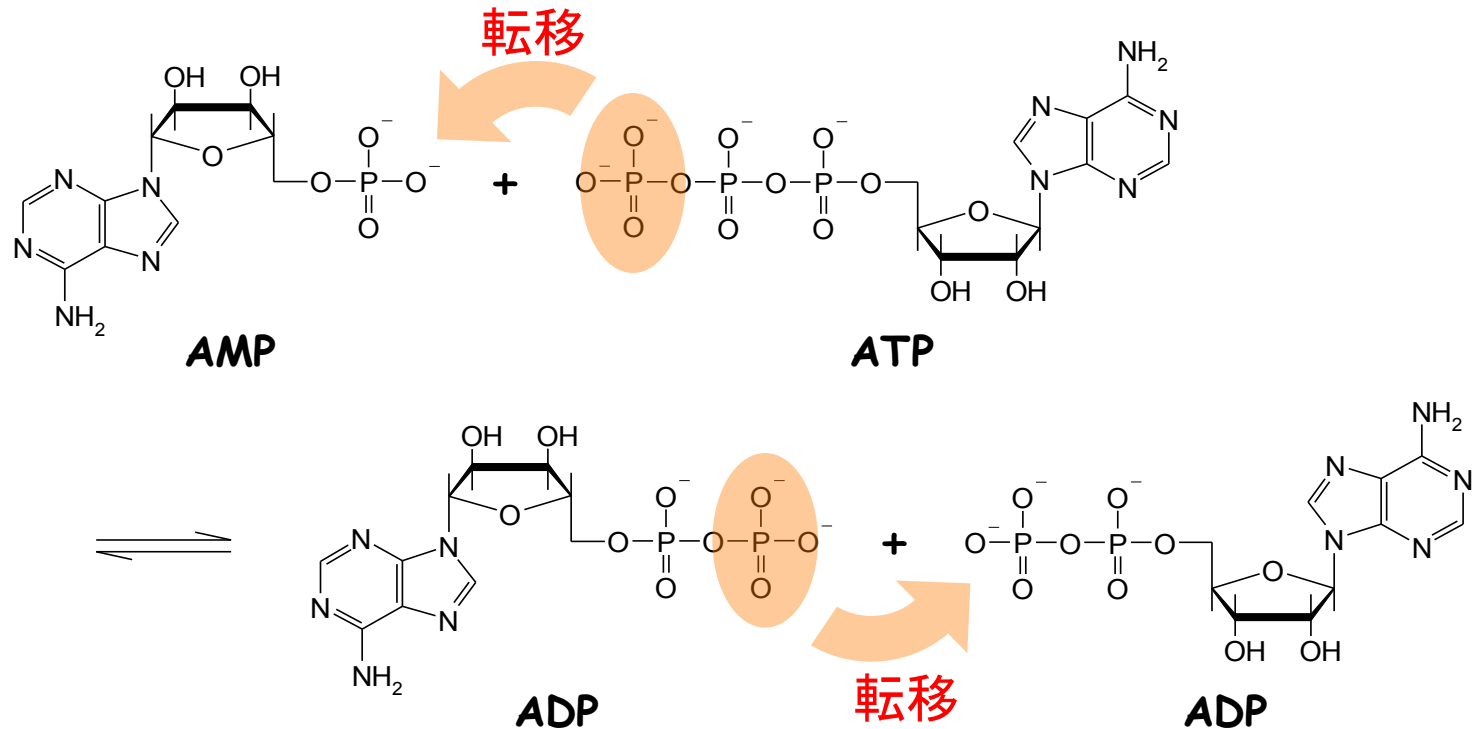
INTRODUCTION TO PROTEINS



David S. Goodcell
"The Machinery of Life",
Springer (2009)



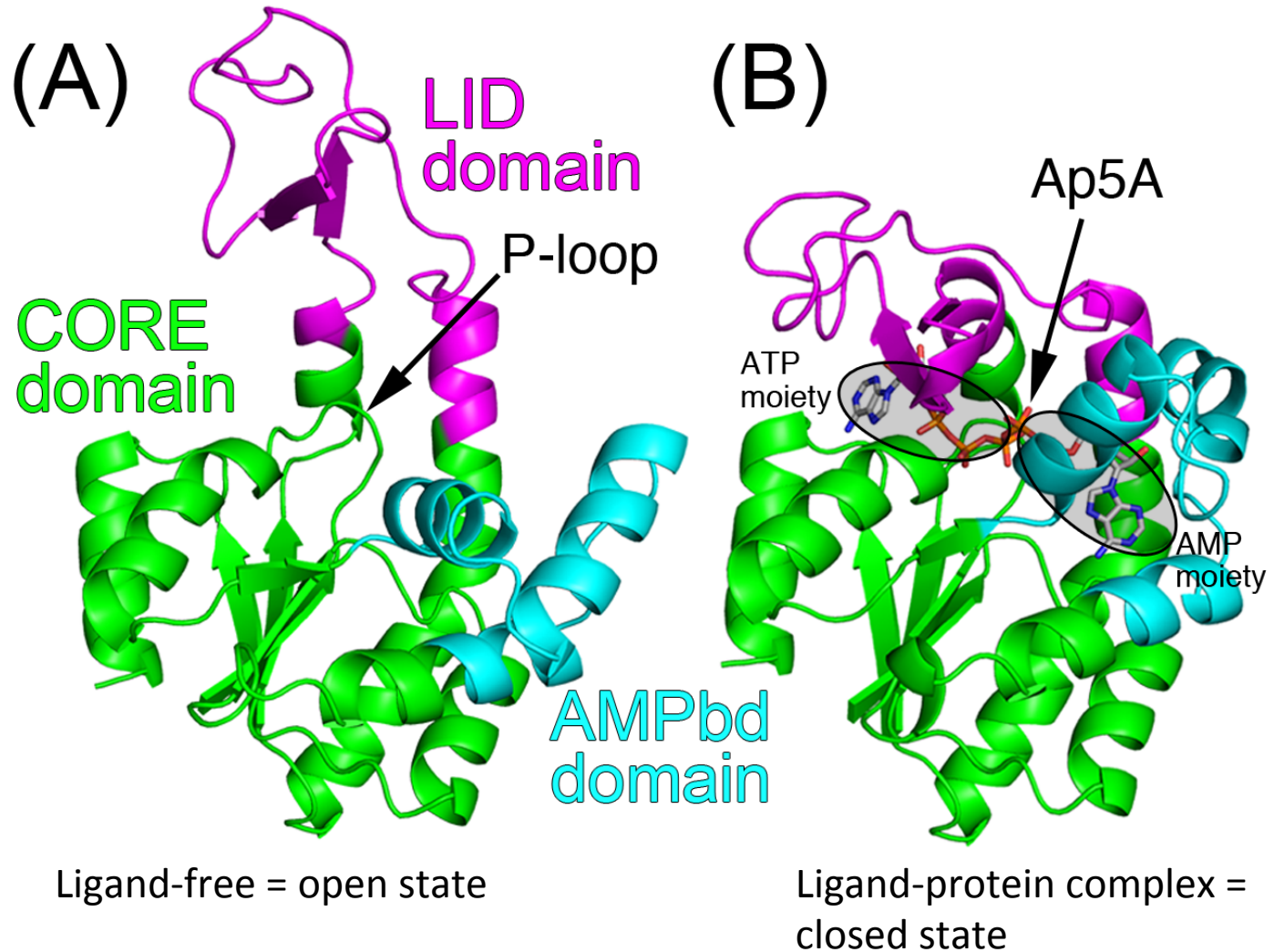
Function of a protein: enzymatic catalysis of phosphoryl group transfer



これによりATPとADPの濃度比を一定に保つことで
細胞内のエネルギーバランスを調整する

An example of functional motion of a protein

Crystal structures of adenylate kinase



タンパク質の物理的特徴

- 小さい
 - 揺らぎの寄与が無視できない
 - エントロピーの寄与が重要
 - ポテンシャルエネルギーではなく、自由エネルギーで評価
- 非対称構造
 - きれいな理論は使えない
- Marginal Stability
 - 数KbTのオーダーで機能的運動が起こる。柔らかい。
 - 相転移というよりはガラス的。繰り込み的なアプローチも使えない

INTRODUCTION TO MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION

生体分子系のMD simulation

- 現在取り扱える系のサイズとターゲット
数万～数億原子 (周期境界条件)
水分子・脂質を陽に含めて、酵素、膜タンパク質、分子モーター(の一部)などを扱うにはおそらく十分なサイズ
- 時間スケールの問題
数値積分の時間ステップはフェムト(10^{-15} 秒)秒
生体分子の特徴的な時間スケールはミリ(10^{-3})秒から
- エントロピーの寄与を正しく見積もるには、たくさんのサンプルを得ることが重要。

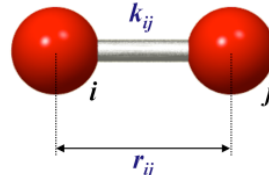
とにかく速く計算することが求められている

Purposes of MD Simulation

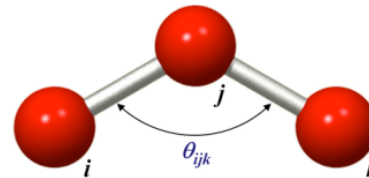
- Evaluation of free energies
 - Conformation search
 - Conformational transition
 - Hydration energy
 - Substrate-binding energy
- Kinetics
 - Diffusion constant
 - Rate of conformational transition
 - Rate of substrate-binding

Force fields of MD simulation

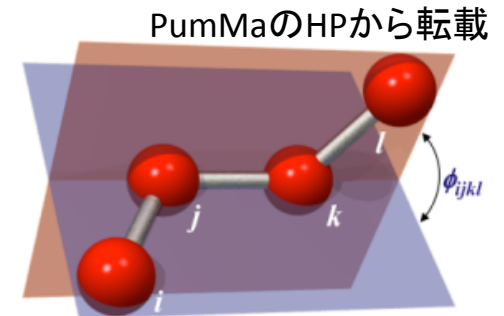
$$V(\mathbf{r}) = \sum_{\text{bonds}} k_b (r_{i,i+1} - r_0)^2$$



$$+ \sum_{\text{angles}} k_a (\theta_{i,i+1,i+2} - \theta_0)^2$$



$$+ \sum_{\text{torsions}} k_t \left[1 + \cos(n\phi_{i,i+1,i+2,i+3} - \omega) \right]$$



$$+ \sum_i \sum_{j>i} \epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

vdW term
(solved with cutoff
approximation)

$$+ \sum_i \sum_{j>i} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}$$

Electrostatic term

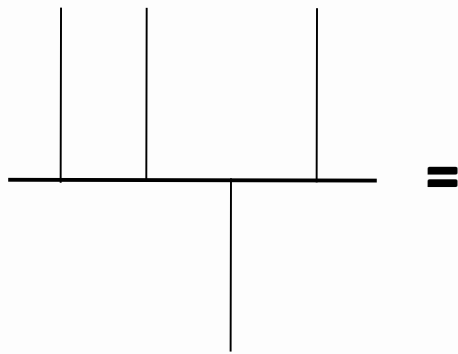
$O(N^2)$

Ewald Summation

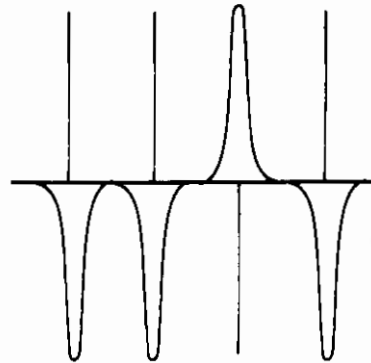
離散的な電荷分布を打ち消す滑らかな仮想電荷分布を導入することにより、クーロン相互作用を2つに分ける

Frenkel & Schmit, "Understanding Molecular Simulation"

離散的な電荷

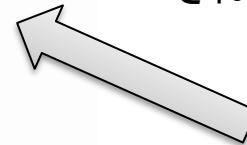


=

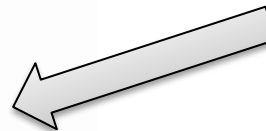


Direct part

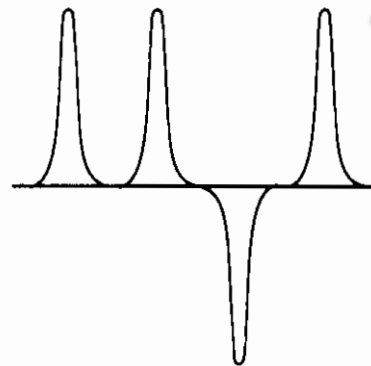
(遠い電荷の影響は打ち消されている、cutoffで解く)



仮想的な電荷分布の導入



+



Reciprocal part

(滑らかな電荷分布のみ存在。メッシュで近似して3D-FFTで解く)

Calculation of Direct Part

Cutoff 距離を設定して、その距離以内の原子ペアについて計算する

並列化方法

原子分割 (atom decomposition)

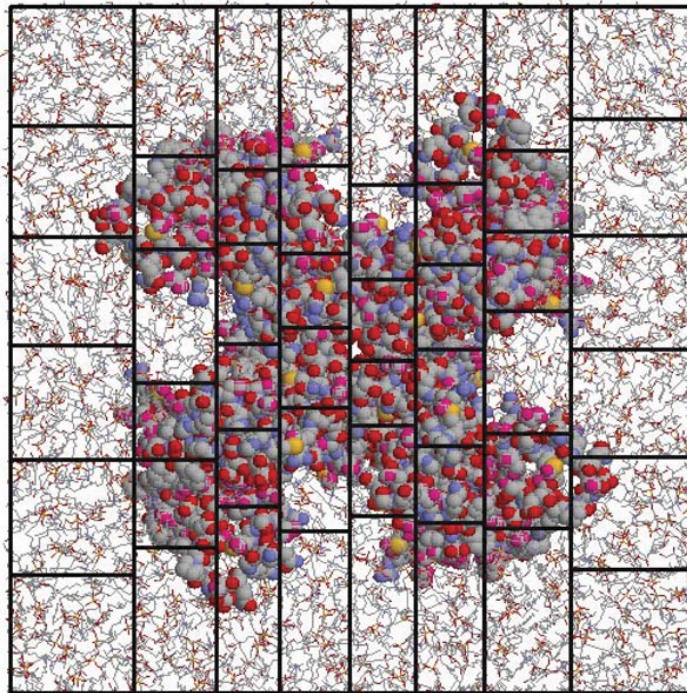
予め静的に原子を各ノードに割り振る

領域分割 (domain decomposition)

原子の存在する場所によって動的に各ノードへ割り振る

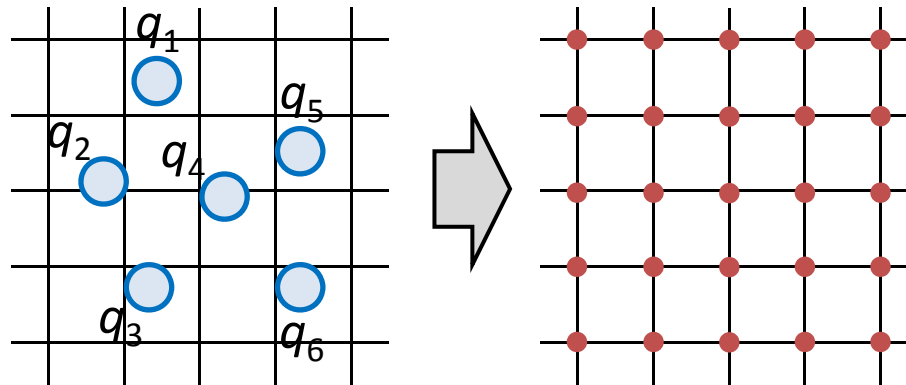
→Cutoff内の原子が近くのノードに存在するため、並列化の
パフォーマンスが良い

領域分割の例



Calculation of Reciprocal Part

- Particle Mesh Ewald法(Darden, et al., *JCP* (1993)) を使って3D-FFTにより解くのがスタンダード
 - 電荷分布をメッシュ上で近似して3D FFTする方法



しかし、一般に3D-FFTはtransposeの際の通信量が大きく、並列化に向かない

- そこで、real-space poisson solverを使う枠組みが提案されている。(real-space Gaussian Split Ewald法、Shan et al., *JCP* (2005))
- Multigrid法(階層的なグリッドを使ってimplicitに解く方法、収束が早い)が使えるそうだが、遠いノードとの通信を必要とするのでトーラスネットワークに不向き。
- まだ模索中。

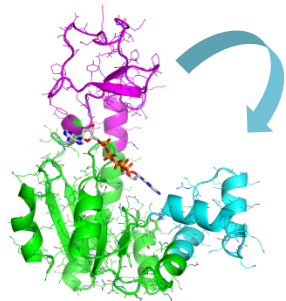
RECENT PROGRESSES

最近のアプローチ

長時間(~ミリ秒)の分子動力学計算を数本、高速に計算し、タンパク質の構造空間をサンプリングする

とても難しい！

ストロングスケールング



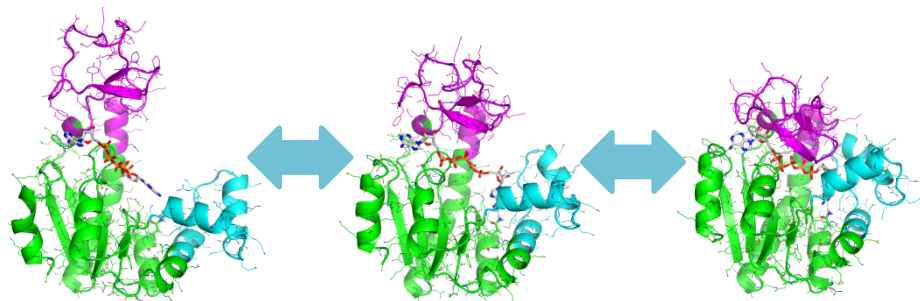
単一のコピーを高速に動かしてサンプリングする

VS

統計力学理論に基づいて**多数のコピー系を連携**させながら構造空間をサンプリングする。コピー間の通信は疎にする。

簡単！

ウィークスケールング

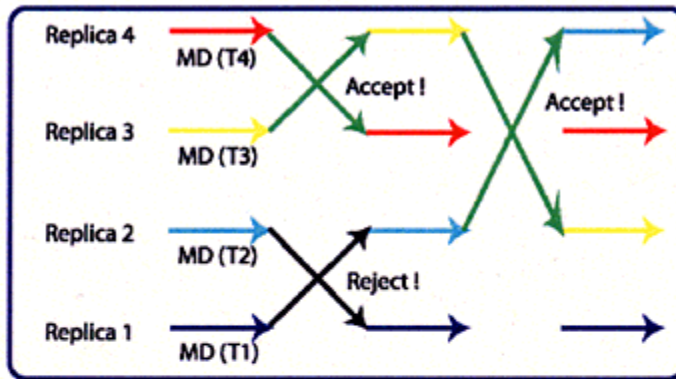


多数のコピーを連携させてサンプリングする

拡張アンサンブル(レプリカ交換法)による効率的サンプリング

Sugita and Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* (1999)

Effect of phosphorylation on the structure of phospholamban by replica-exchange molecular dynamics simulation

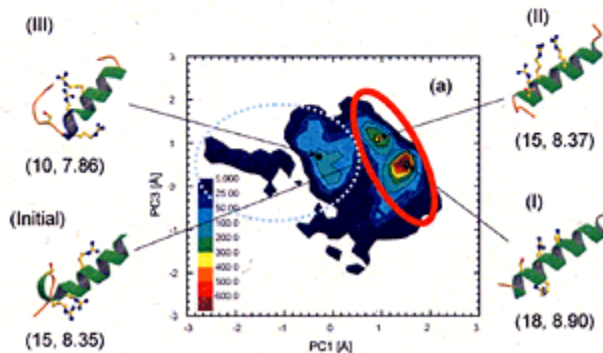


Method: Replica-exchange molecular dynamics simulation

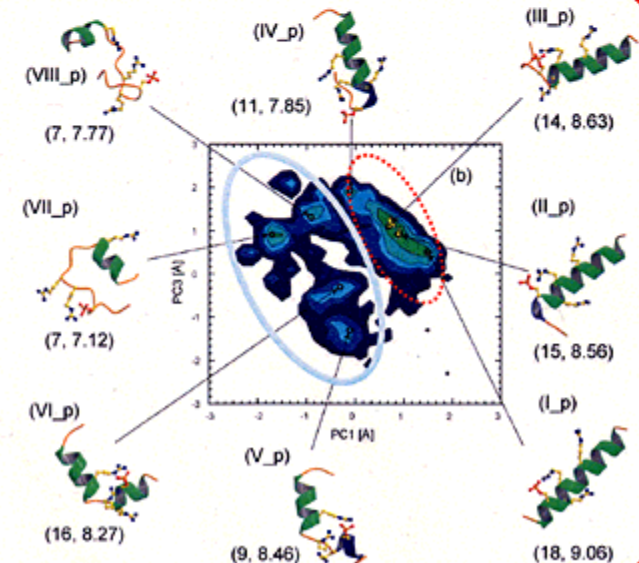
$$w(X \rightarrow X') = \begin{cases} 1 & \text{for } \Delta \leq 0 \\ \exp(-\Delta) & \text{for } \Delta > 0 \end{cases}$$

$$\Delta = (\beta_n - \beta_m)(E(q^{i(m)}) - E(q^{j(n)}))$$

Result: phospholamban is disordered upon phosphorylation at Ser16



Phosphorylation

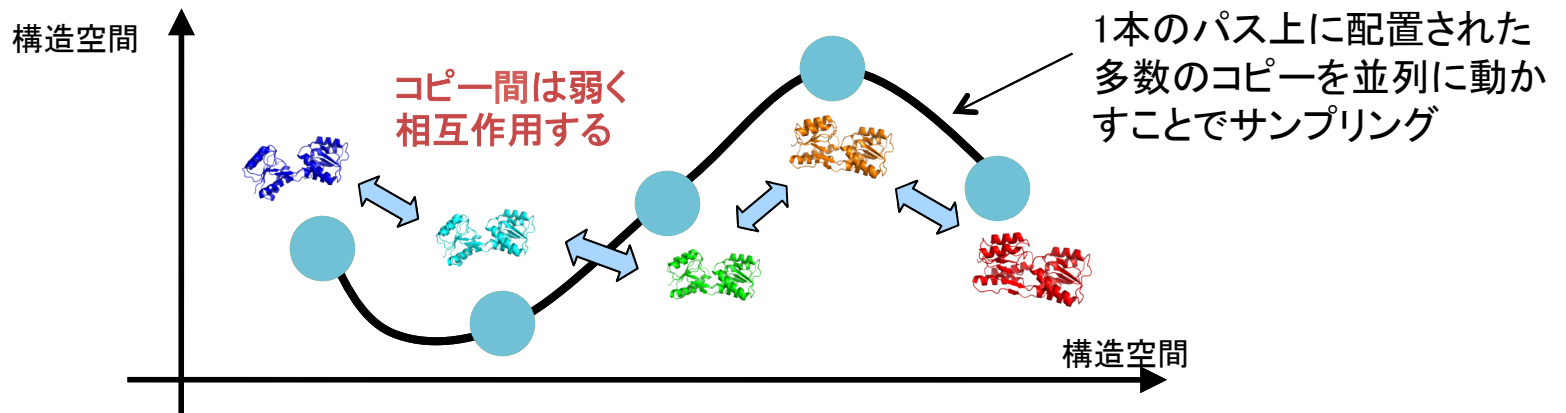


istring法

多数のコピー系を並列に動かし、自由エネルギーの低い構造変化経路を効率よくサンプリングする

L. Maragliano, E. Vanden-Eijnden, *Chem. Phys. Lett.* **446** 182 (2007).

istring法によるサンプリングの概念図

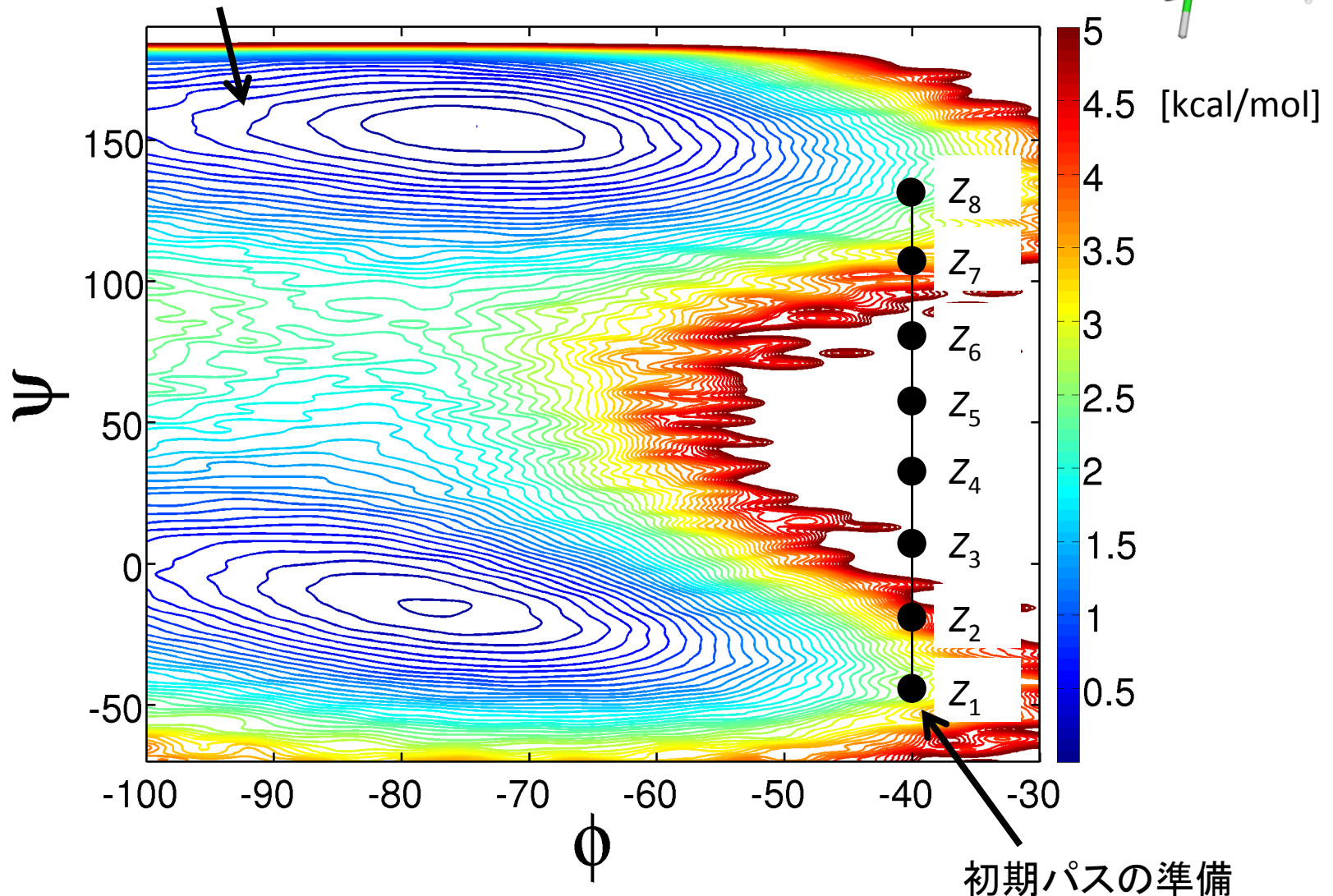
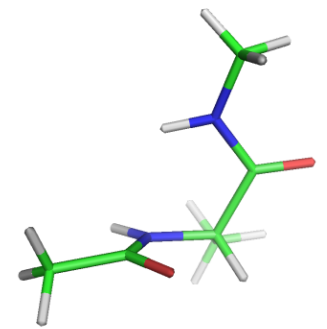


経路積分的なアプローチ

Y. Matsunaga, et al., *PLoS Comput Biol*, accepted

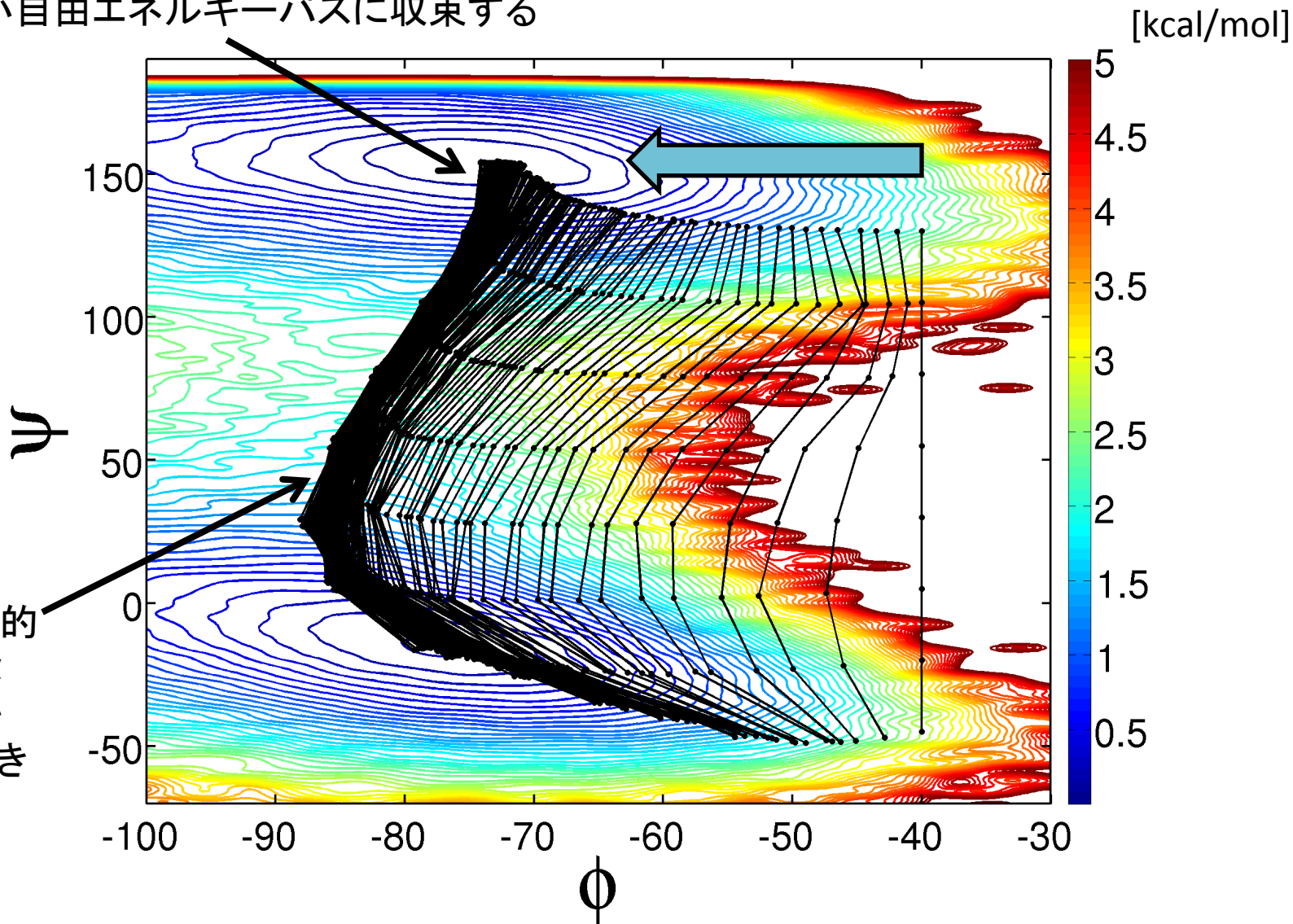
Alanine-dipeptideの例

あらかじめ10 nsのbrute-force MD計算を行い
二面角上の自由エネルギー地形を描いた



Alanine-dipeptideの例(続き)

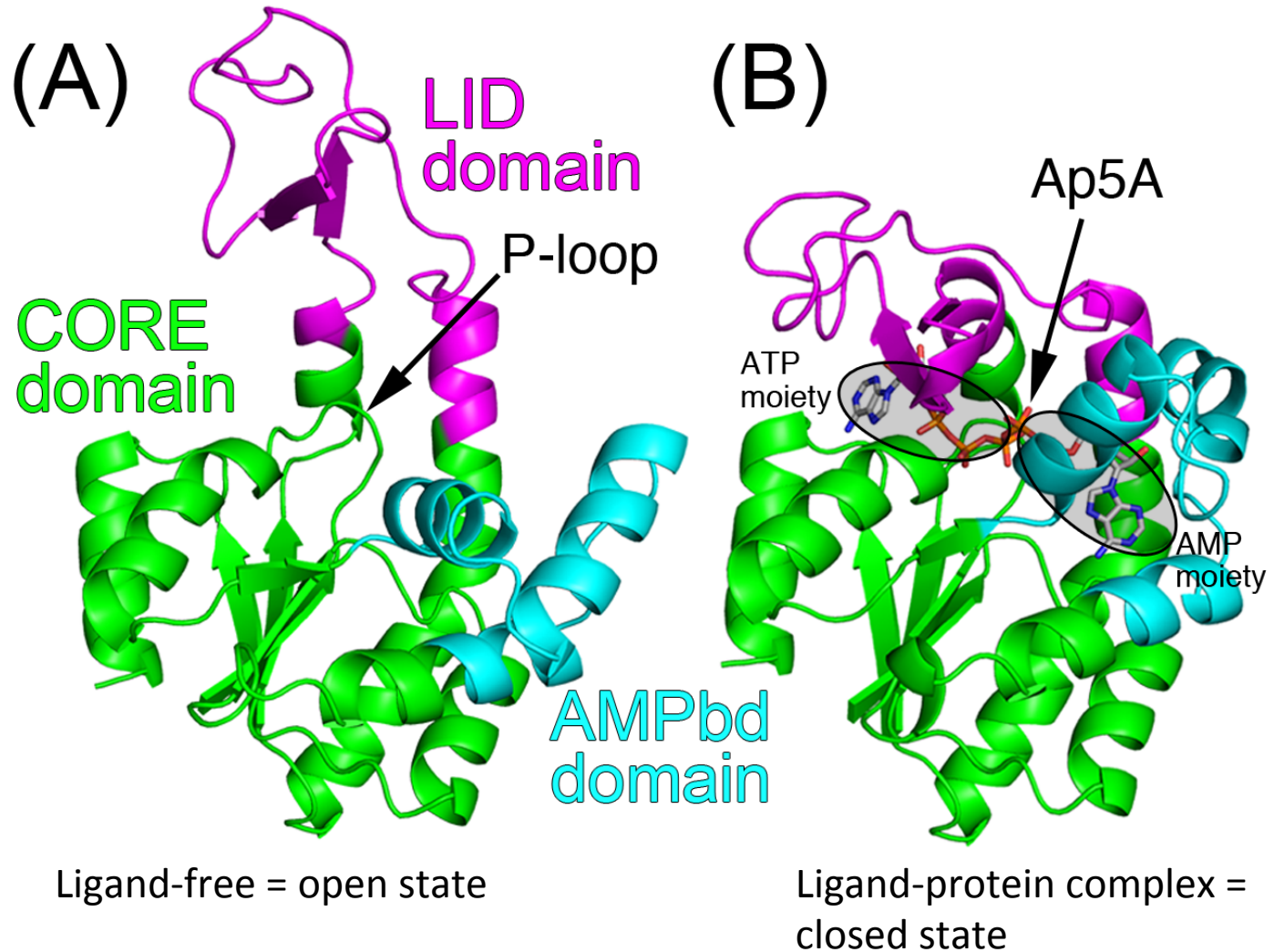
最小自由エネルギーパスに収束する



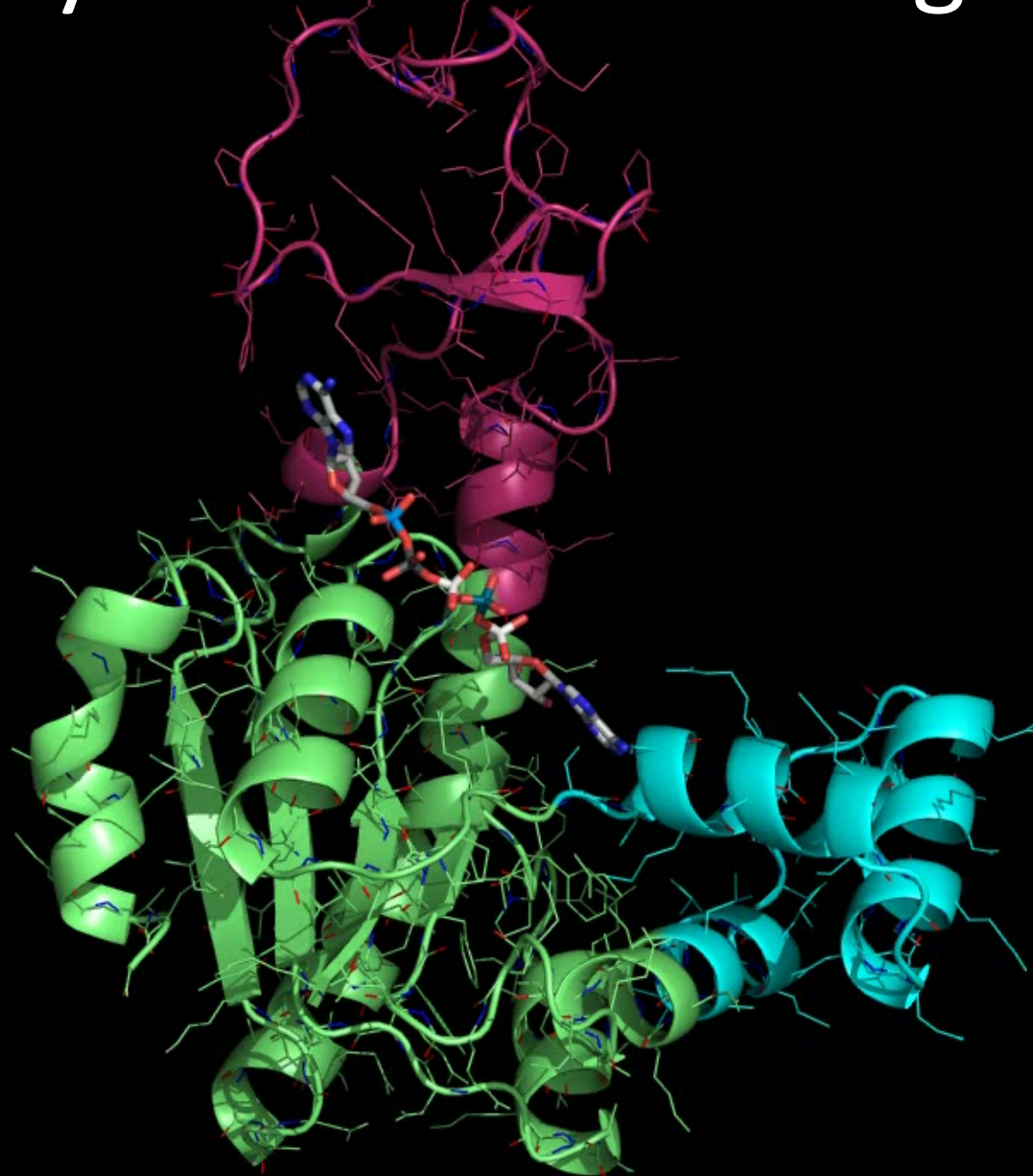
エネルギー的に不安定な遷移状態をサンプルできている

An example of functional motion of a protein

Crystal structures of adenylate kinase



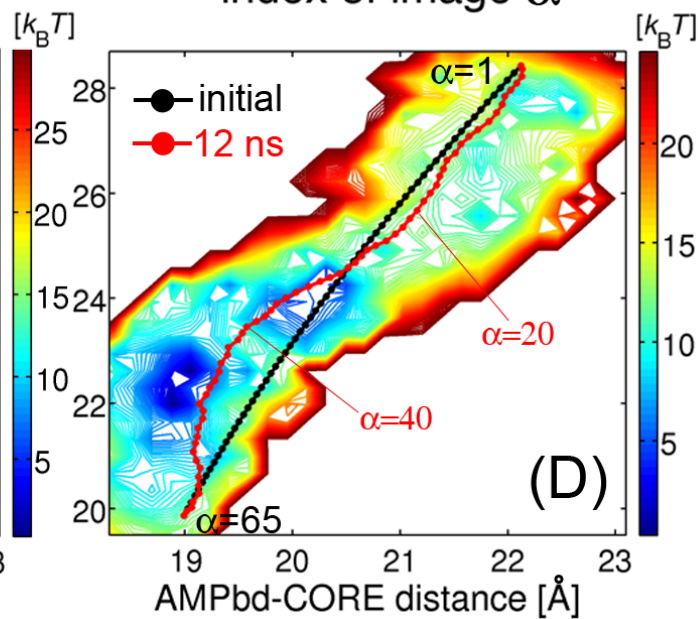
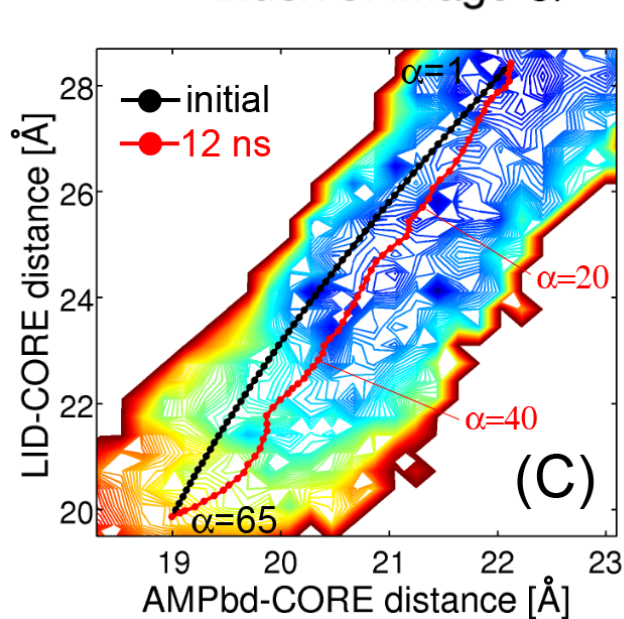
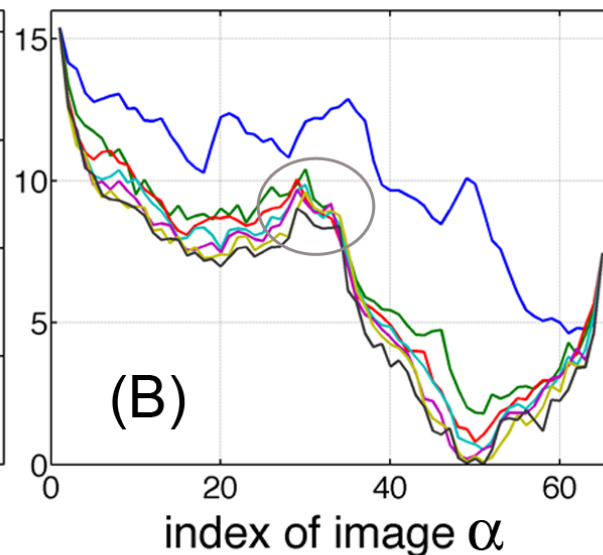
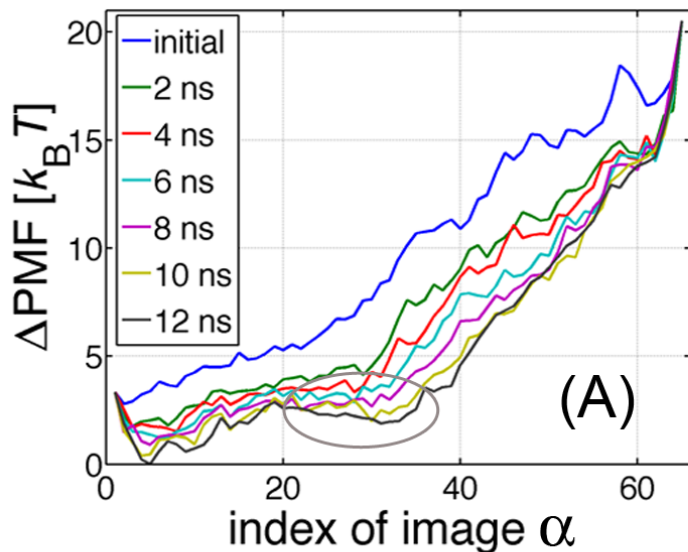
Adenylate kinase with ligand



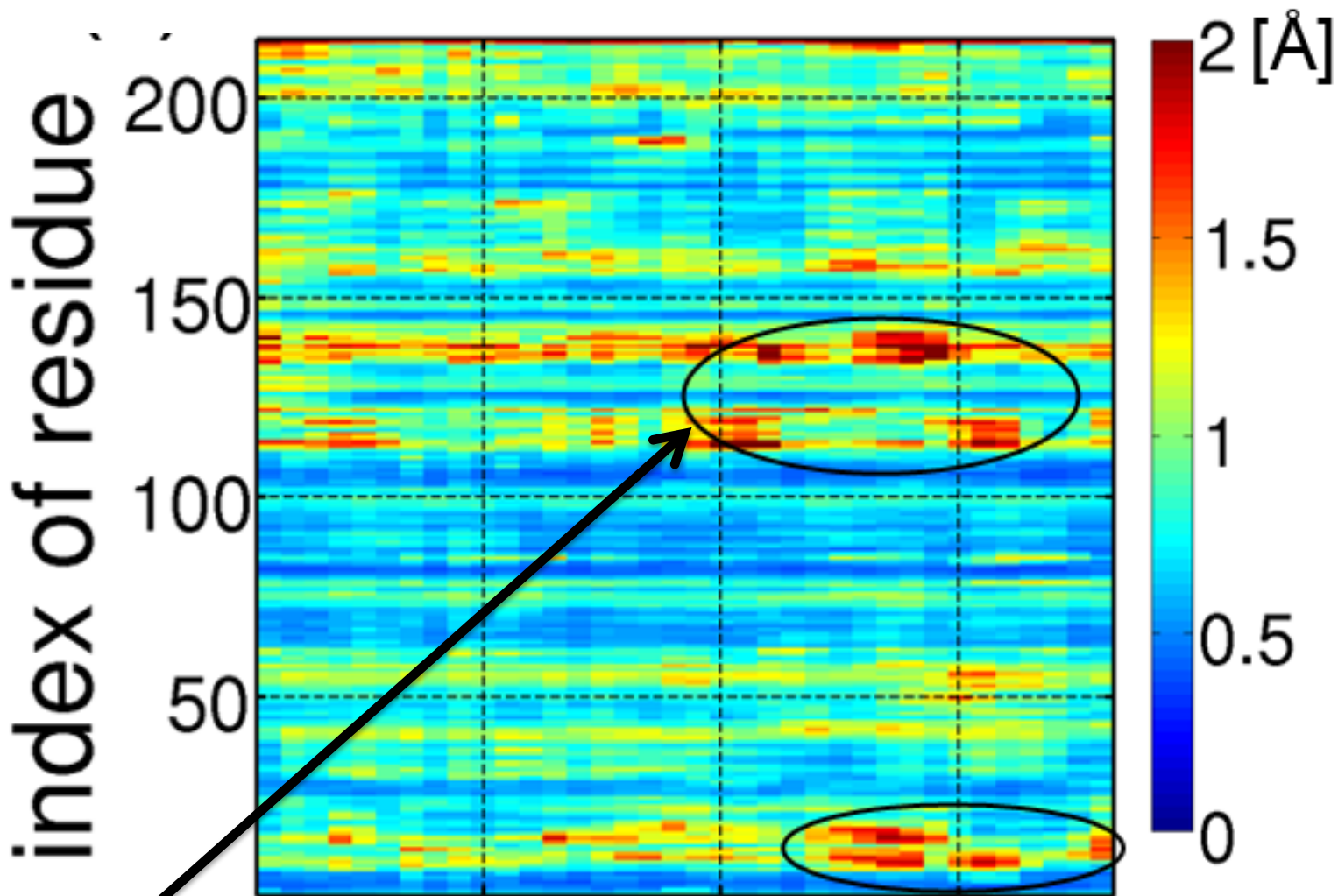
最小自由エネルギーパスの探索結果

リガンドなし

リガンドあり



リガンドなしの場合のCa α 原子揺らぎ(RMSF)

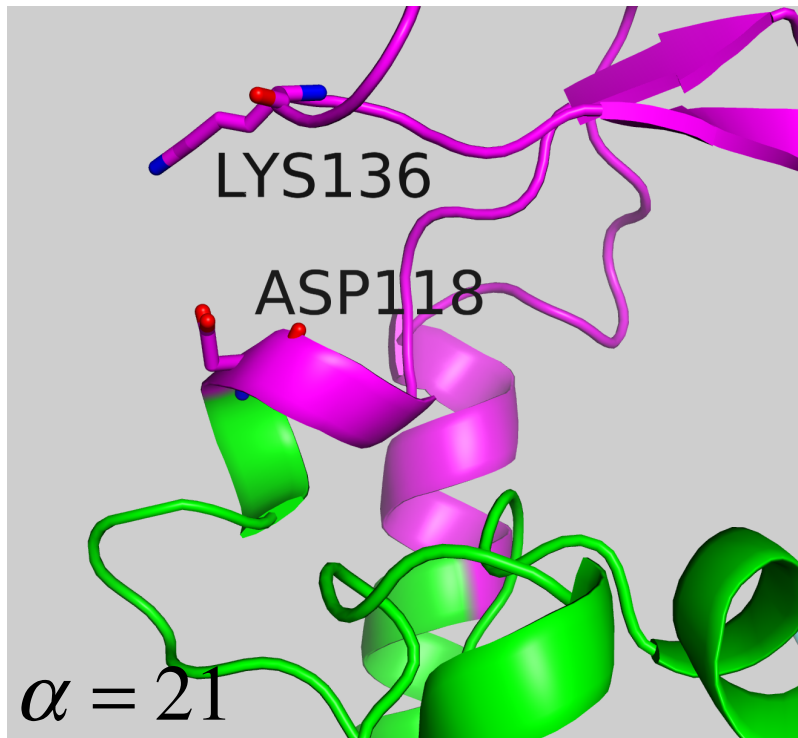


ドメイン間のヒンジ領域で揺らぎが大きくなっている

index of image α

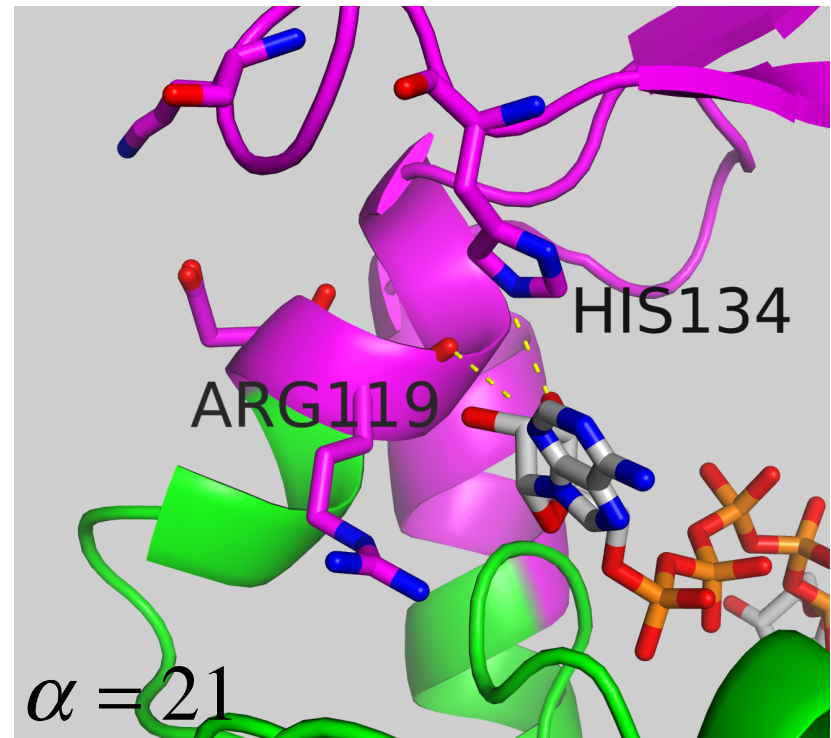
ドメイン間のヒンジ領域は“壊れて”おり、リガンドがきたときに相互作用を組み替えやすくしている → 分子機械が普通の機械とは違う点

リガンドなし



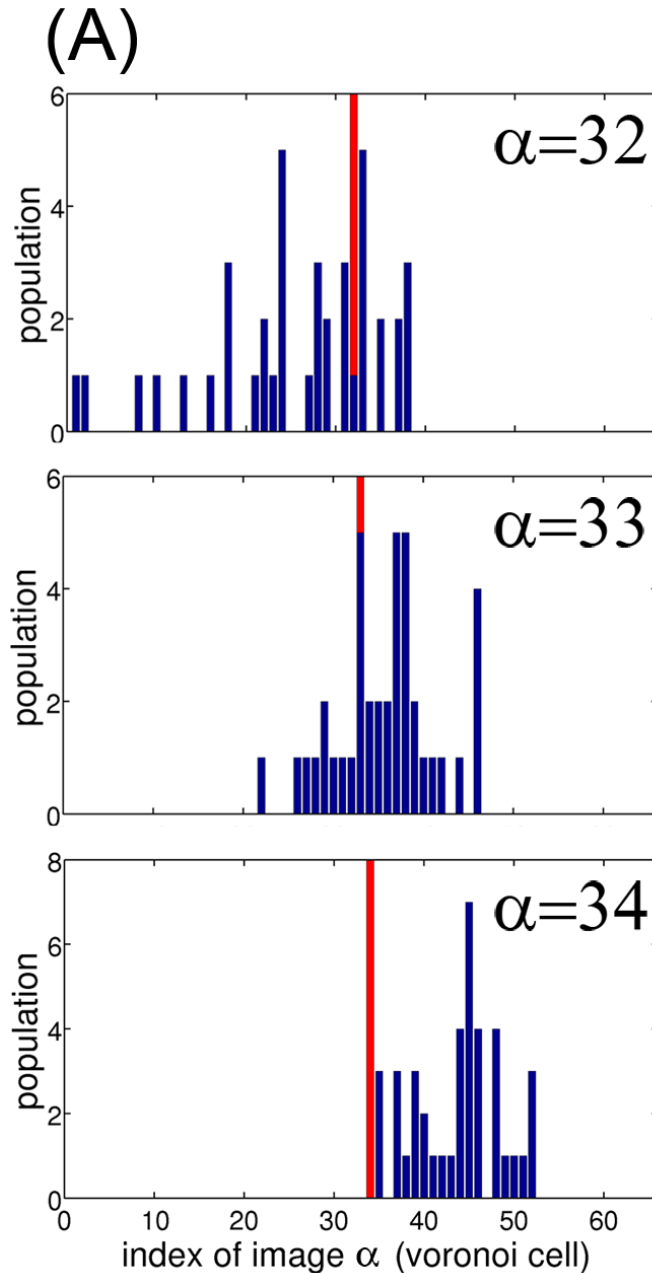
Open構造を安定化しているsalt-bridgeが壊れることでヒンジ部分が壊れる

リガンドあり

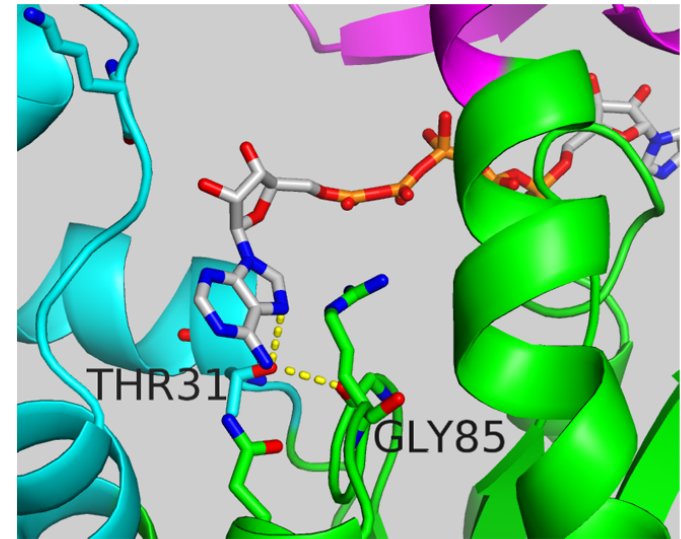


別の残基がリガンドとコンタクトすることでヒンジが折れるのが安定化される

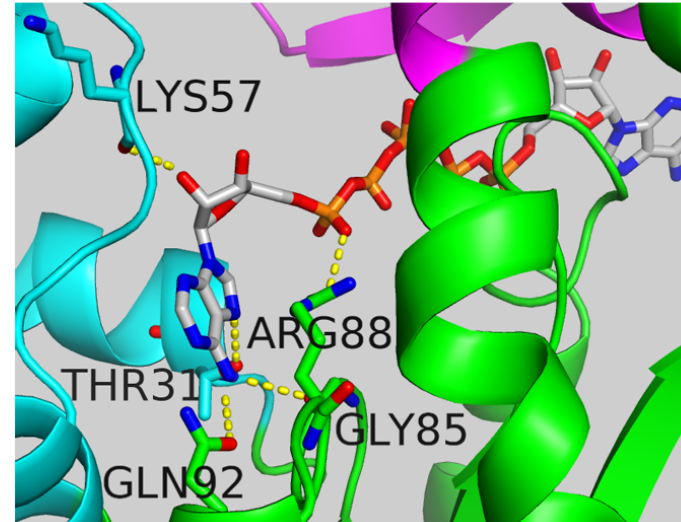
AMPbdドメインはどうやって閉じるのか



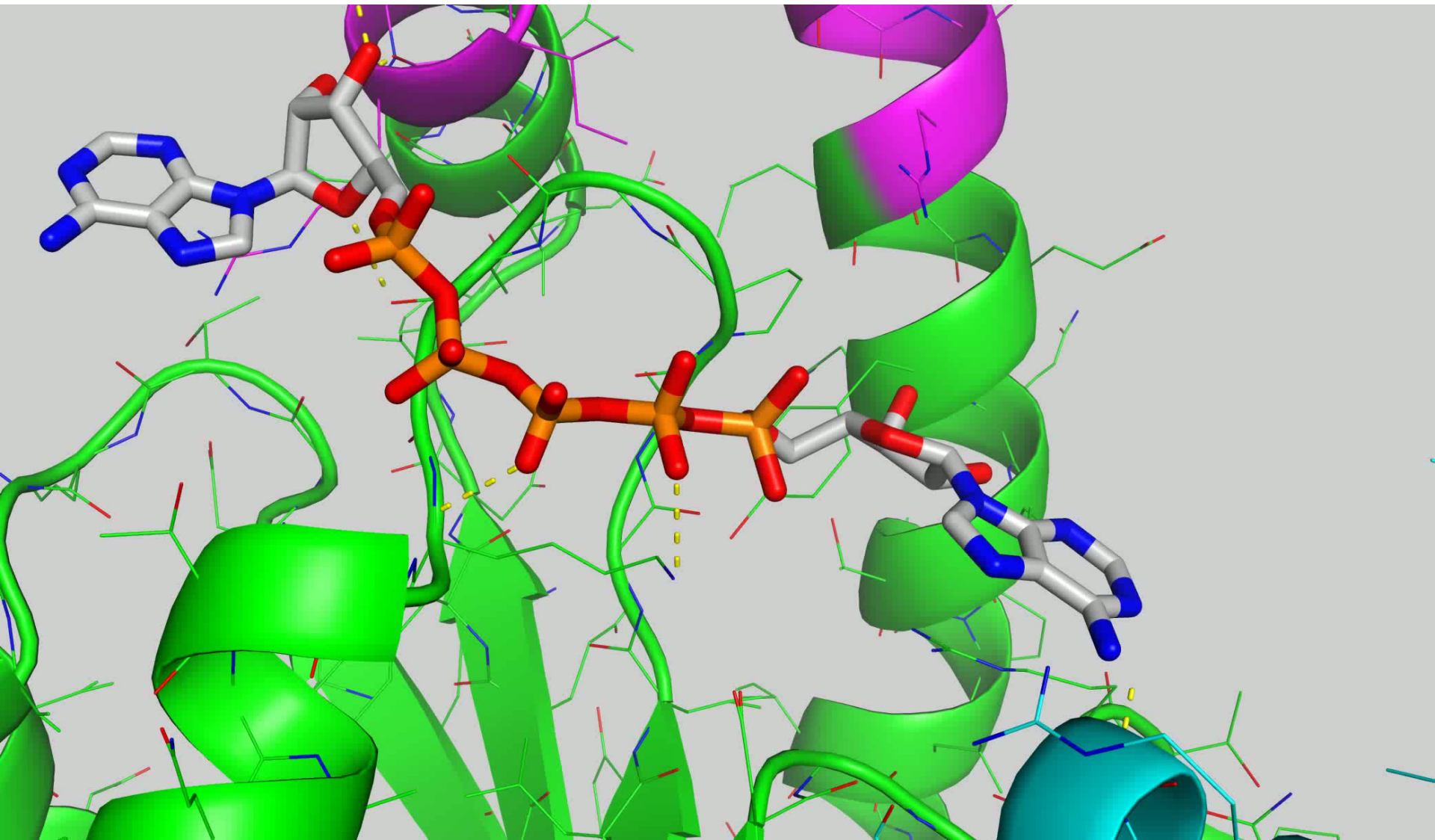
(B) $\alpha=32$ 遷移状態直前



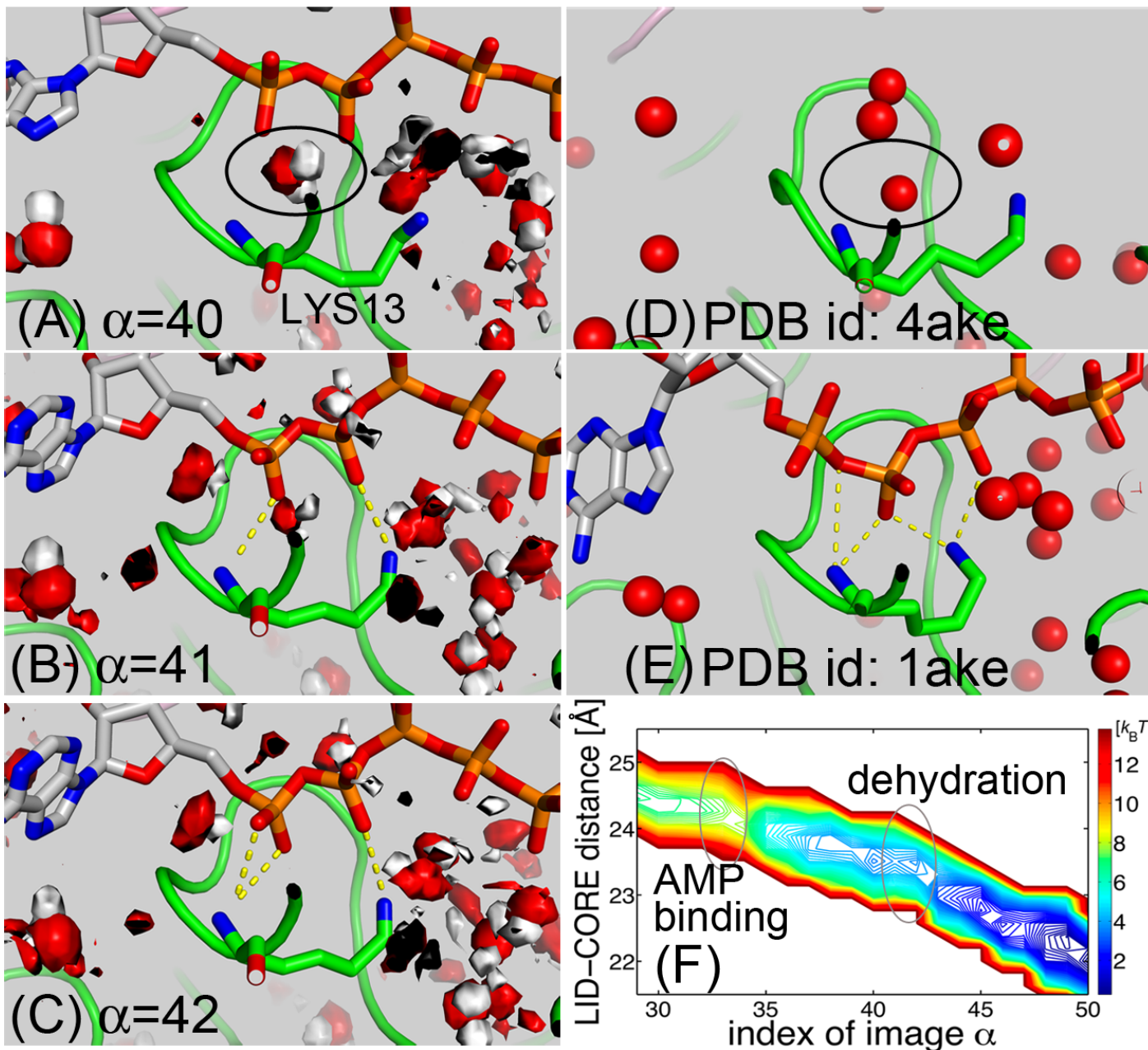
$\alpha=34$ 遷移状態直後



LIDドメイン側はどうやって閉じるのか？

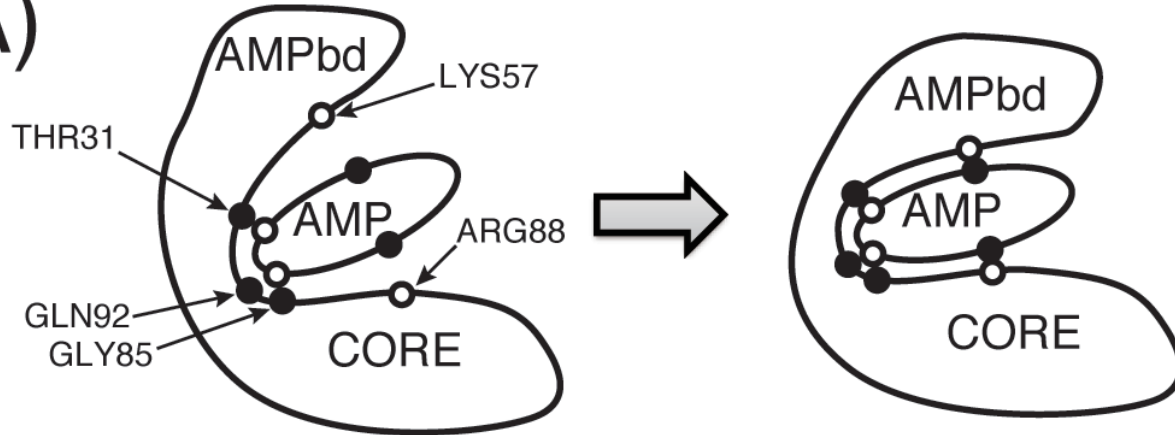


取り残された水が脱水和することで、ATPがP-loopにbindしLIDドメインが閉じる

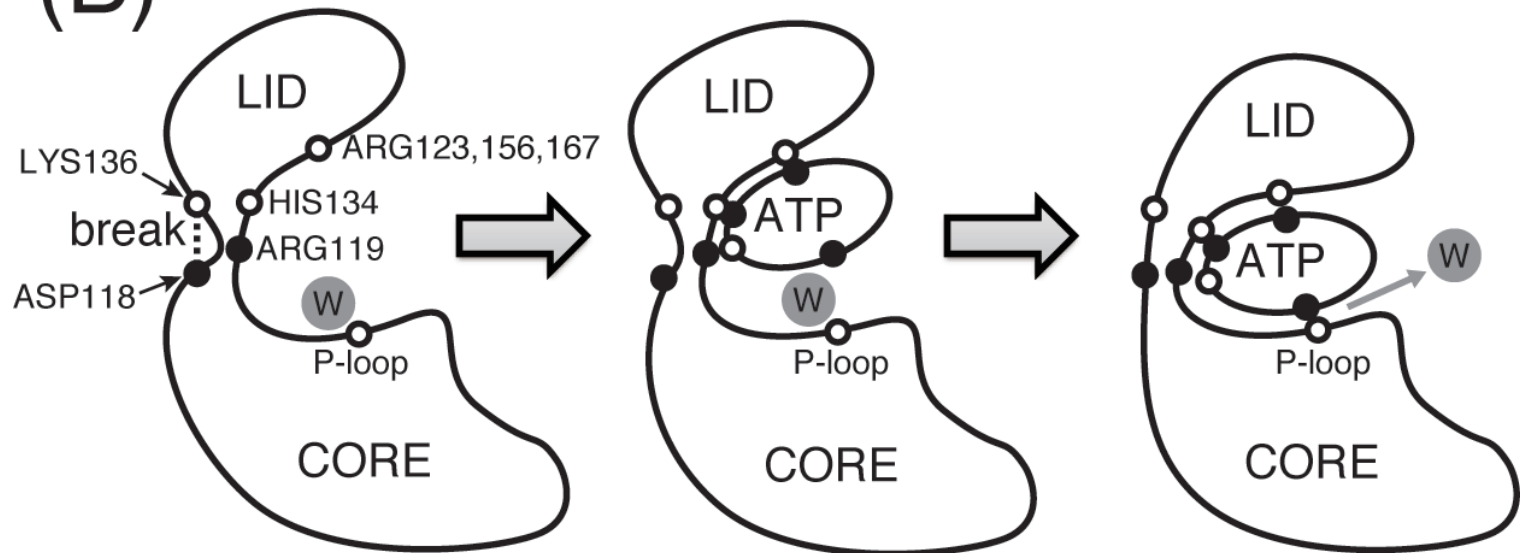


Mechanism of conformational transition in Adenylate Kinase

(A)

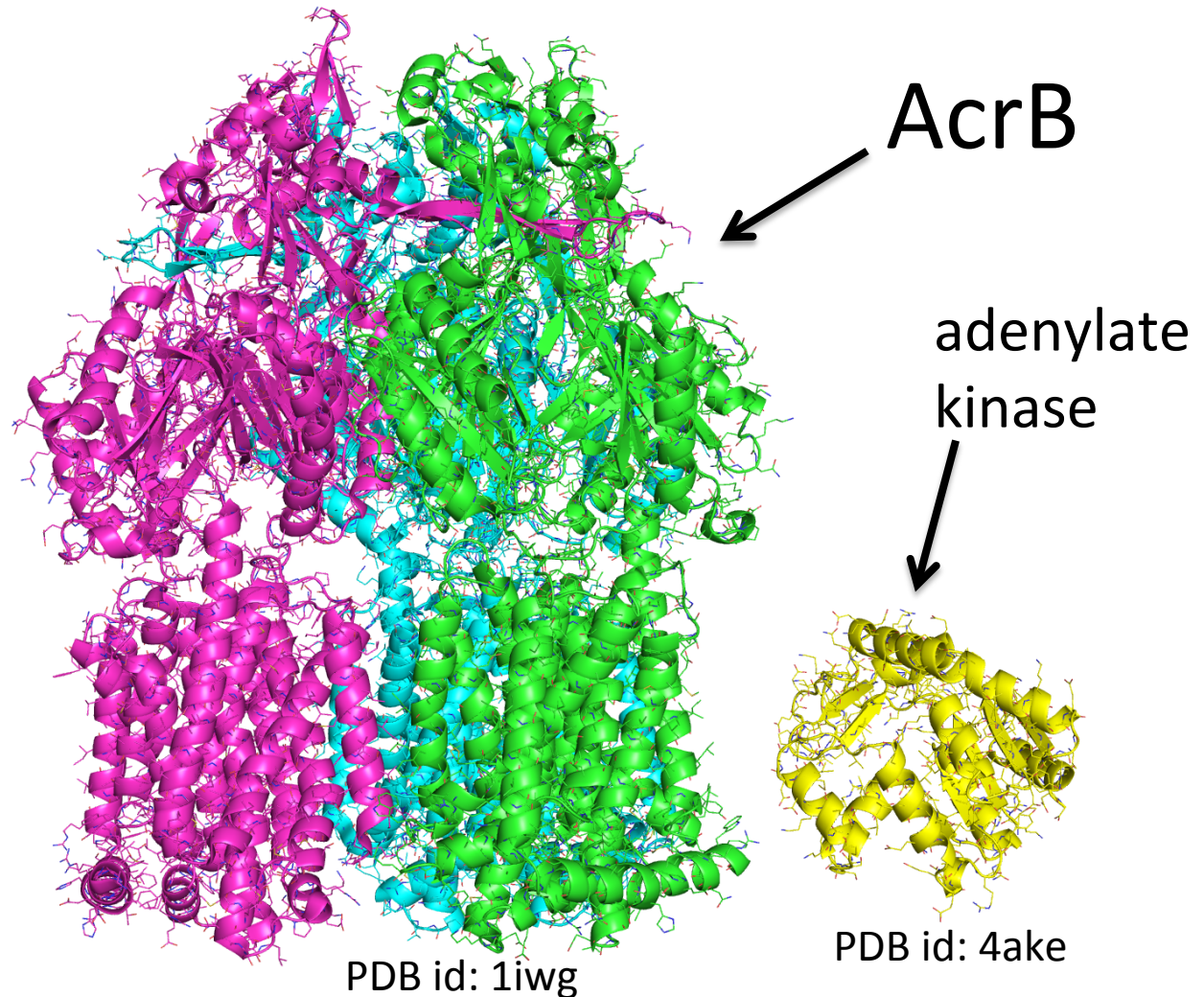


(B)



On-going works

- 多剤排出トランスポーター(AcrB)の薬剤排出機構の解明
 - 薬剤耐性を解決するための端緒



疎視化モデルでの薬剤排出の様子

X.-Q. Yao, H. Kenzaki, S. Murakami, and S. Takada,
Nature Commun. **1**, 117 (2010).



謝辞

杉田有治(理研)

渕上壮太郎(横浜市大)

志賀基之(原研)

今井隆志(理研)

原田隆平(理研)

Jaewoon Jung(理研)

Michael Feig (Michigan State Univ.)

Wonpil Im (Univ. of Kansas)

Jianhan Chen(Kansas State Univ.)

高田彰二(京大)



共同研究者

木寺詔紀、藤崎弘士、寺田透、古田忠臣、森次圭、福田育夫