

巨大生体分子複合体に対するクライオ電顕 フィッティング計算の高速化 Acceleration of cryo-EM flexible fitting for large biomolecular systems

森貴治

理研・杉田理論分子科学研究室

近年、クライオ電顕を用いた単粒子解析によるタンパク質の立体構造解析が大きな注目を集めている。電子顕微鏡を用いて溶液中でのタンパク質粒子の2次元像を撮影し、得られた2次元像を分類、重ね合わせをすることにより、近原子解像度の3次元密度マップを得ることができる。対象とする系がタンパク質複合体の場合、3次元マップから原子構造をモデリングするためには、複合体を形成する個々のタンパク質の X 線結晶構造や NMR 構造を密度マップに合理的にフィッティングさせる必要がある。このとき、フレキシブル・フィッティング法がよく用いられ、電顕マップにタンパク質の構造がフィットするように原子にバイアスを加えながら分子動力学(MD)計算を行う。

リボソームのような巨大生体分子複合体に対してフレキシブル・フィッティングを行おうとすると、MD 計算部分だけでなく、バイアスの計算にも膨大な計算時間が必要になる。このような問題を解決することを目的として、我々はフレキシブル・フィッティング法の高速な並列計算法を開発した。本手法は kd-tree アルゴリズムなどの幾何学計算に基づき、MD 計算中の空間と電顕マップを効率良く分割することで、CPU 間でのロードバランスを一定に保つように並列計算を実行する。開発した手法を分子動力学計算プログラム GENESIS [1] に導入し、バイアスの計算には CPU、MD 計算には GPGPU を用いたハイブリッドな手法を用いることで溶媒も含めた全原子モデルでの大規模フィッティング計算の高速化を実現した[2]。本発表では、これらを膜タンパク質やリボソームなどに応用した結果を紹介する。

[1] <https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt/>

[2] T. Mori, M. Kulik, O. Miyashita, J. Jung, F. Tama, and Y. Sugita, *Structure*, **27**, 161–174.e3 (2019).