

平成25年6月3日
分子モデリングと分子シミュレーション

複合体構造モデリング

東京大学大学院農学生命科学研究科
アグリバイオインフォマティクス
教育研究プログラム
寺田 透

本日の講義内容

- タンパク質・タンパク質ドッキング
- タンパク質・低分子化合物ドッキング
– 課題
- 分子シミュレーションの展望と課題

複合体モデリング

- タンパク質とタンパク質を含む他の分子との複合体の立体構造を予測する
- 類似した複合体の立体構造が利用できる
 - ホモロジーモデリング
 - 立体構造の重ね合わせ
- 類似した複合体の立体構造が利用できない
 - ドッキングシミュレーション

重ね合わせによるモデリング(1)

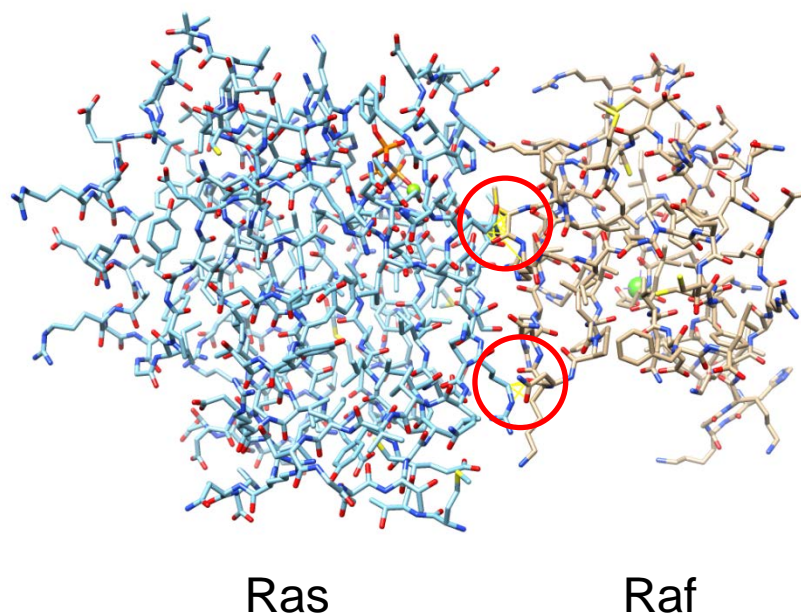
1. UCSF Chimera 1.7を起動
2. 「File」→「Fetch by ID」でPDBを選択し、IDに「1GUA」(Rap1AとRaf-1のRas結合ドメインの複合体構造)を指定して「Fetch」
3. 同様にIDに「5P21」(Ras単体の立体構造)を指定して「Fetch」
4. 「Tools」→「Structure Comparison」→「MatchMaker」を選択し、Reference structureに「1GUA」、Structure(s) to matchに「5P21」を指定し「OK」→メイン画面下部にRMSDが表示される

重ね合わせによるモデリング(2)

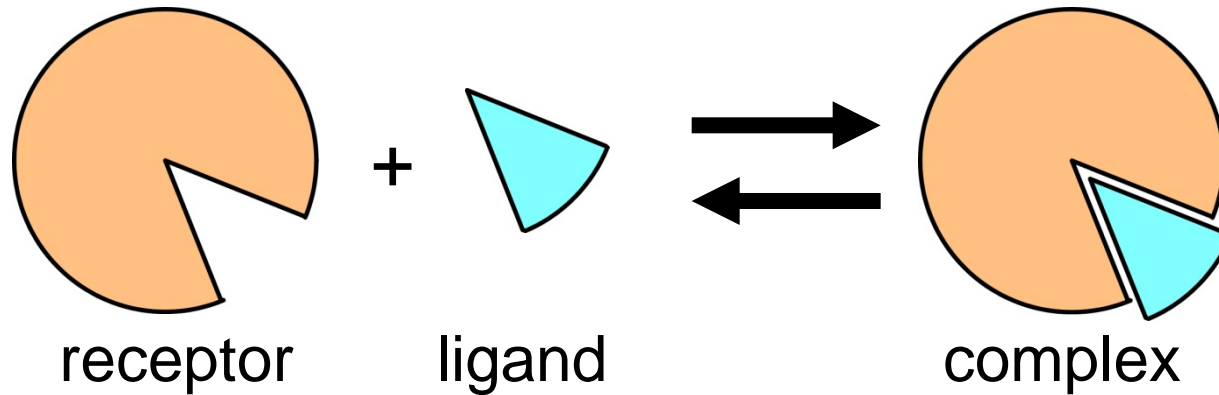
5. 「Select」→「Chain」→「A」→「1GUA」で1GUAのA鎖(Rap1A)を選択し、「Actions」→「Atoms/Bonds」→「delete」で削除
6. 「Select」→「Residue」→「HOH」で水分子を選択し、同様に削除
7. Stick表示にする
8. 「Tools」→「Structure Analysis」→「Find Clashes/Contacts」を選択
9. 「Select」→「Chain」→「A」でA鎖(Ras)を選択し、Find Clashes/Contactsウインドウの「Designate」ボタンをクリック

重ね合わせによるモデリング(3)

10. Check designated atoms againstで、「second set of designated atoms」を選択する
11. 「Select」→「Chain」→「B」でB鎖(Raf)を選択し、「Designate selection as second set」ボタンをクリックし、「OK」→衝突している原子間が黄色の線で示される

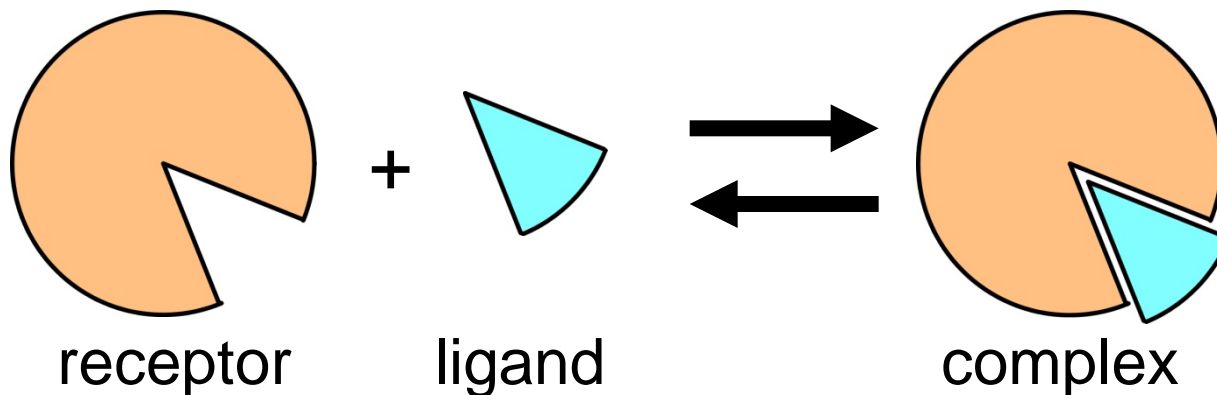


ドッキングシミュレーション



- タンパク質 (receptor) の表面にあるligand結合サイトにligandを結合させてみる
- Ligandが、タンパク質か低分子化合物かで異なる方法が用いられる

結合自由エネルギー



$$G_{\text{complex}}^{\circ} - (G_{\text{receptor}}^{\circ} + G_{\text{ligand}}^{\circ}) + RT \ln \frac{[\text{complex}]}{[\text{receptor}][\text{ligand}]} = 0$$

$$\Delta G_{\text{bind}}^{\circ} - RT \ln K_{\text{D}} = 0$$

$$K_{\text{D}} = \exp(\Delta G_{\text{bind}}^{\circ} / RT)$$

結合自由エネルギーは解離定数と関係づけられる

結合自由エネルギーの成分

- 自由エネルギーはポテンシャルエネルギー項、体積項、エントロピー項からなる
 - タンパク質–リガンド間相互作用 ΔE_{int} は負→安定化
 - タンパク質およびリガンドの脱水和 ΔE_{desolv} は正→不安定化
 - 構造固定によるエントロピー損失 ΔS_{conf} は負→不安定化
 - 水和水の解放によるエントロピー利得 ΔS_{wat} は正→安定化

$$G = E + PV - TS$$

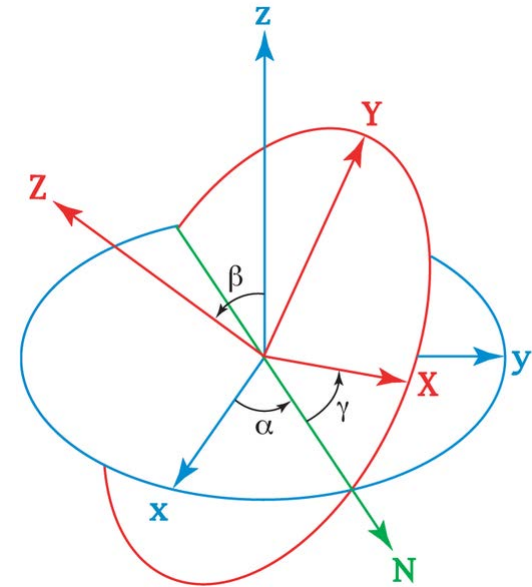
$$\Delta G_{\text{bind}}^{\circ} \approx \Delta E - T\Delta S = \Delta E_{\text{int}} + \Delta E_{\text{desolv}} - T(\Delta S_{\text{conf}} + \Delta S_{\text{wat}})$$

結合自由エネルギーの計算

- エネルギー計算
 - ポテンシャルエネルギー値をそのまま使う
 - 溶媒効果や構造エントロピーの効果を見逃している
- MM-PB/SA法
 - ポテンシャルエネルギー値に、Poisson-Boltzmann方程式と溶媒接触表面積から得た溶媒和自由エネルギーと振動解析から求める構造エントロピーを加える
- 自由エネルギー摂動法、熱力学的積分法
 - 基準となる化合物に置換基を導入したときと自由エネルギー変化を計算する
 - 精度は高いが、構造が異なる化合物を比較できない
- スコア関数の利用

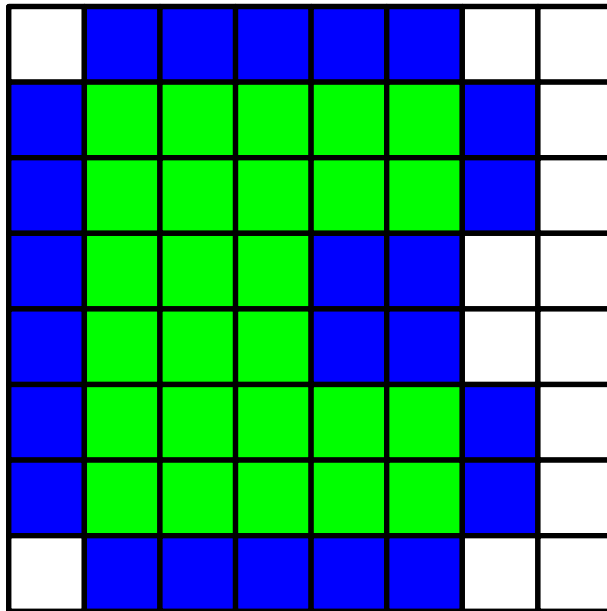
タンパク質・タンパク質ドッキング

- Receptor、ligandともに剛体とみなし、複合体形成による立体構造変化は考慮しない
- Receptorは原点に固定し、ligandの並進3自由度、回転3自由度の計6自由度のみを考慮
 - 回転はEuler angleで記述
- 形の相補性が特に重要

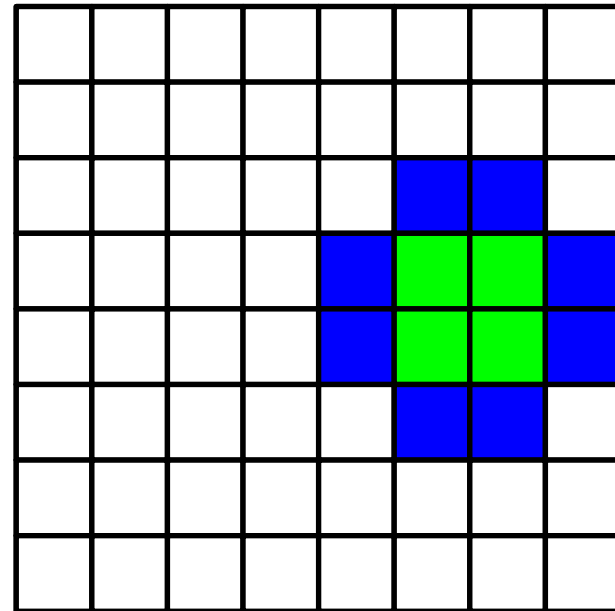


形の相補性計算(1)

Receptor



Ligand

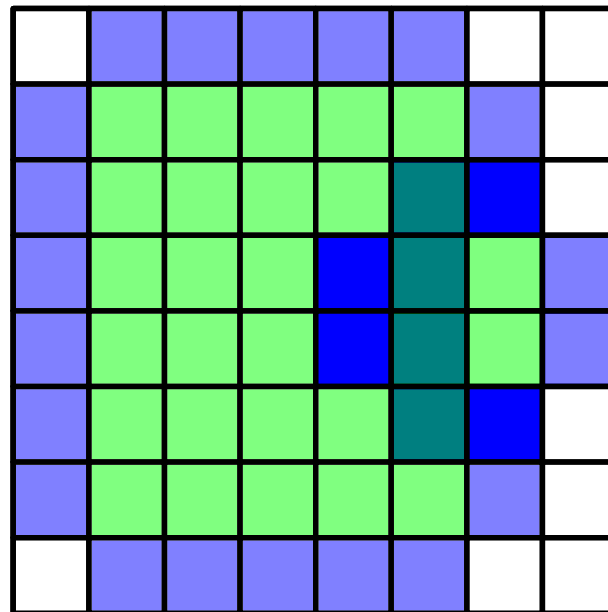


= 1 (solvent accessible surface layer)



= $9i$ (solvent excluding surface layer)

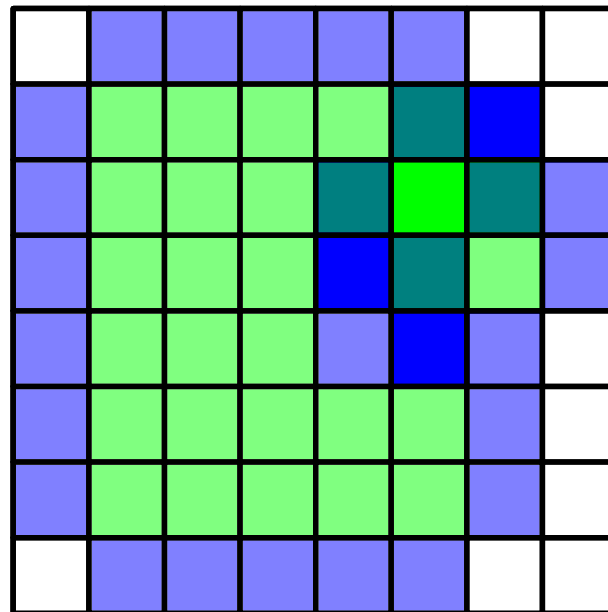
形の相補性計算(2)



重ね合わせてグリッドごとにスコアの積を計算する

スコア積の和の実部 = ドッキングスコア = 4

形の相補性計算(3)



重ね合わせてグリッドごとにスコアの積を計算する

$$\text{スコア積の和の実部} = \text{ドッキングスコア} = 3 - 81 = -78$$

計算の高速化

- 計算の一般化

$$S(a, b, c) = \sum_{x, y, z} f(x, y, z) g(x + a, y + b, z + c)$$

スコア S を最大にする ligand の並進位置 (a, b, c) を求める

- この計算は fast Fourier transform (FFT) を用いて高速化できる

$$\tilde{S}(h, k, l) = \tilde{f}(h, k, l) \tilde{g}(h, k, l)$$

- これを ligand のいろいろな向きについて計算する
- 静電相互作用など、他の相互作用も同様に高速に計算できる

ソフトウェアの例

- **FTDock**
<http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/docking/ftdock.html>
- **ZDOCK**
<http://zlab.umassmed.edu/zdock/index.shtml>
- **HEX**
<http://hex.loria.fr/>
- **DOT**
<http://www.sdsc.edu/CCMS/DOT/>
- **GRAMM-X**
<http://vakser.bioinformatics.ku.edu/resources/gramm/grammx>

ZDOCKを用いた計算例(1)

1. <http://zdock.umassmed.edu/>にアクセス
2. Input Protein 1のPDB IDに1ZG4
(β -lactamase)を入力
3. Input Protein 2のPDB IDに3GMU
(β -lactamase inhibitory protein)を入力
4. メールアドレスを入力し「Submit」

ZDOCKを用いた計算例(2)

5. 必要に応じて、結合に関与しない残基や関与する残基を指定して「Submit」
(実際にはsubmitしないこと)

ZDOCK SERVER

[ZDOCK](#) [M-ZDOCK](#) [Help](#) [Links](#) [References](#)

Step 2: Pick Contact and Blocking Residues

Select Residues to Block from the Binding Site:

1ZG4	3GMU
26 Chain A HIS	1 Chain B ALA
27 Chain A PRO	2 Chain B GLY
28 Chain A GLU	3 Chain B VAL
29 Chain A THR	4 Chain B MET
30 Chain A LEU	5 Chain B THR
31 Chain A VAL	6 Chain B GLY
32 Chain A LYS	7 Chain B ALA
33 Chain A VAL	8 Chain B LYS
34 Chain A LYS	9 Chain B PHE
35 Chain A ASP	10 Chain B THR

Select Binding Site Residues for Filtering Output:

1ZG4	3GMU
26 Chain A HIS	1 Chain B ALA
27 Chain A PRO	2 Chain B GLY
28 Chain A GLU	3 Chain B VAL
29 Chain A THR	4 Chain B MET
30 Chain A LEU	5 Chain B THR
31 Chain A VAL	6 Chain B GLY
32 Chain A LYS	7 Chain B ALA
33 Chain A VAL	8 Chain B LYS
34 Chain A LYS	9 Chain B PHE
35 Chain A ASP	10 Chain B THR

Submit

ZDOCKを用いた計算例(3)

6. 計算が終了するとメールが届くので、メールに記載されたリンクをクリックして結果を表示
7. 講義のページから、「Top 5 Predictions」を収めた `top_preds.zip` をダウンロードし、デスクトップに解凍
8. 生成された `top_preds` フォルダには、スコアが高いものから順に `complex.1.pdb` ~ `complex.5.pdb` が含まれているが、このままでは表示できないため、講義のページから `conv.pl` をダウンロードし、このフォルダに保存、ダブルクリックして実行
→ `complex.1.conv.pdb` ~ `complex.5.conv.pdb` が生成

ZDOCKを用いた計算例(4)

9. Chimeraを起動し、complex.1.cov.pdb～complex.5.conv.pdbを開く
10. 正解の複合体構造である、1JTGを開く
11. 「Tools」→「Structure Comparison」→「MatchMaker」を用いて1JTGをcomplex.1.cov.pdbに重ね合わせ
12. complex.1.cov.pdb～complex.5.conv.pdbのうち、どの構造が正解に近いか？

タンパク質・低分子化合物ドッキング

- タンパク質 (receptor) の表面にあるリガンド結合部位をあらかじめ探し、そこにリガンドを結合させる
- リガンドは、回転・並進に加えて、回転可能な結合の二面角をすべて回転させて自由エネルギー (またはスコア) が最小となる構造 (poseと呼ばれる) を探索
- Receptorの原子は通常動かさず、剛体として扱うことが多い

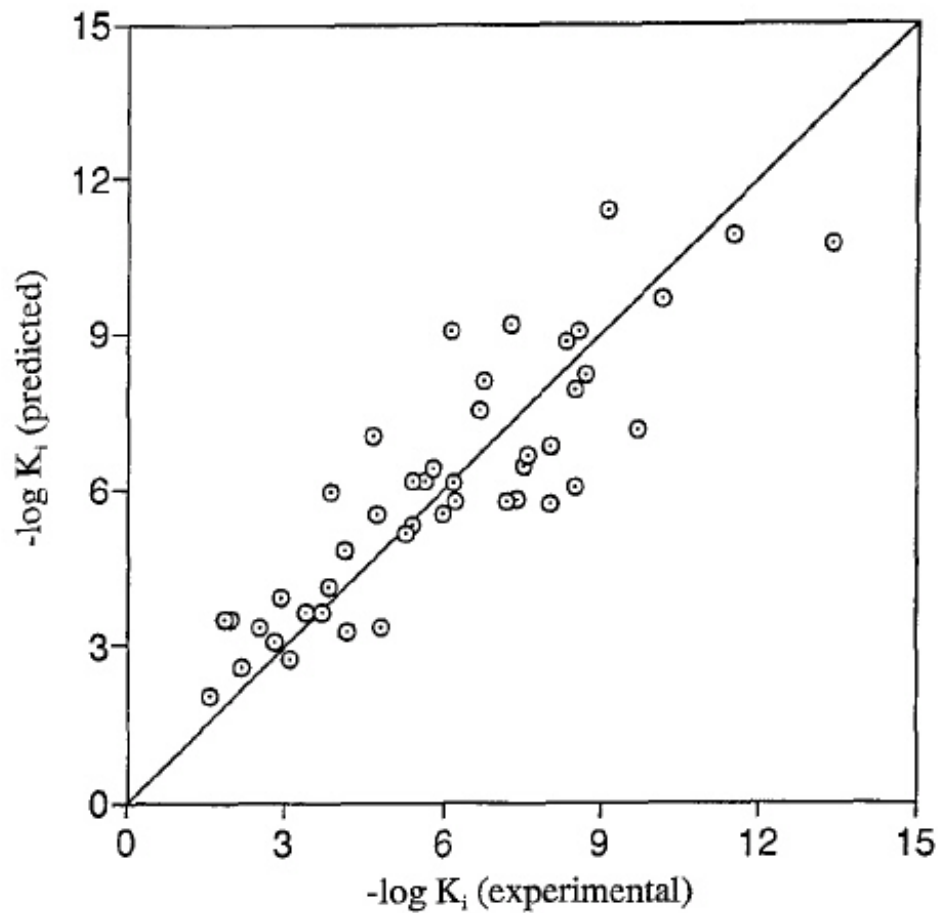
経験的スコア関数(1)

- Ludi

$$\Delta G_{\text{bind}}^{\circ} = \Delta G_0 + \Delta G_{\text{hb}} \sum_{\text{h-bonds}} f(\Delta R, \Delta \alpha) + \Delta G_{\text{ionic}} \sum_{\text{ionic int.}} f(\Delta R, \Delta \alpha) \\ + \Delta G_{\text{lipo}} A_{\text{lipo}} + \Delta G_{\text{rot}} N_{\text{rot}}$$

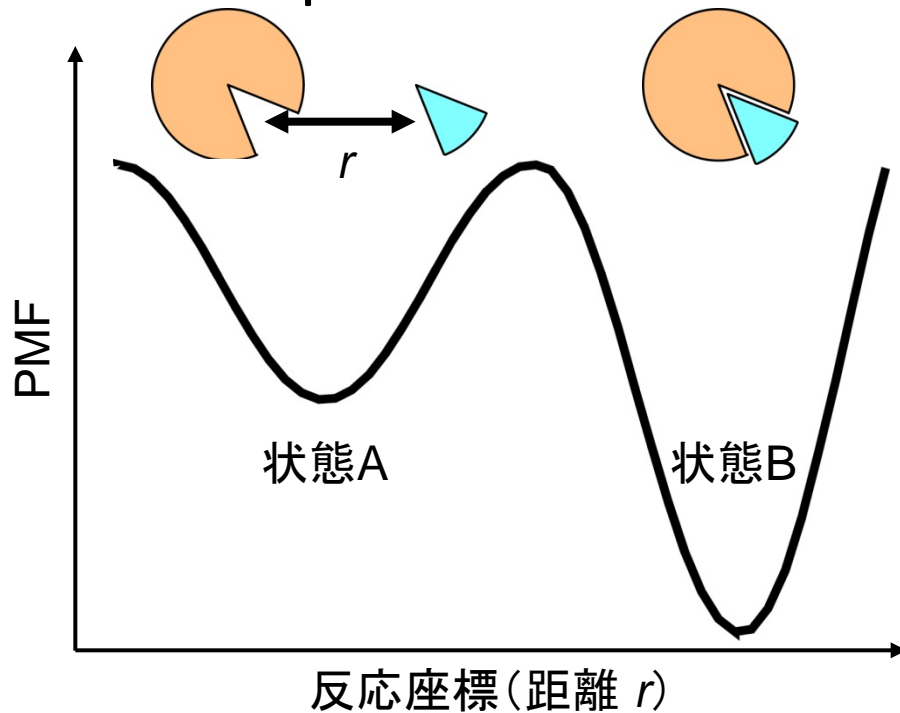
- 結合自由エネルギー変化を、水素結合、イオン結合、疎水相互作用、リガンドの構造固定によるエントロピー損失の項の和で表す
- 45種類のタンパク質-低分子化合物複合体について、実験で得られる結合自由エネルギー変化と、立体構造から得られる、水素結合長、イオン結合長、疎水相互作用表面積、リガンドの回転可能結合数から上式で計算される値が合うように係数 ΔG_x を決める

経験的スコア関数(2)



統計ポテンシャル

- Potential of mean force (Pmf)
 - 自由エネルギーを反応座標に沿ってプロットしたものはpotential of mean force (PMF)と呼ばれる



$$\Delta G_{\text{bind}}^{\circ} + RT \ln \frac{[\text{B}]}{[\text{A}]} = 0$$

$$\begin{aligned} \Delta G_{\text{bind}}^{\circ} &= -RT \ln \frac{[\text{B}]}{[\text{A}]} \\ &= -RT \ln p_{\text{B}} / p_{\text{A}} \end{aligned}$$

統計ポテンシャル

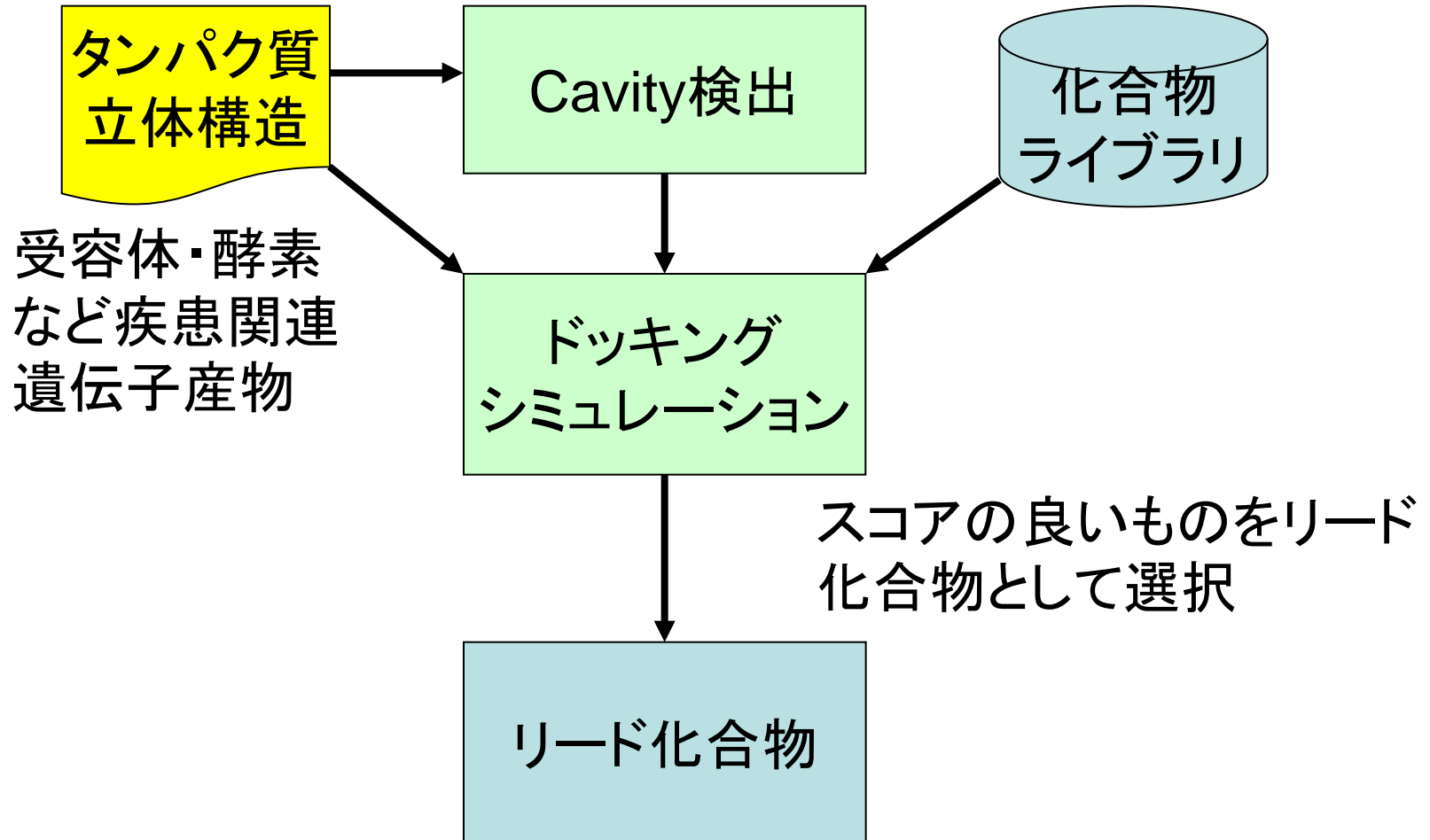
- Potential of mean force (Pmf)
 - 自由エネルギーを反応座標に沿ってプロットしたものはpotential of mean force (PMF)と呼ばれる
 - PMFは確率密度分布と対応付けられる
 - リガンドとタンパク質の原子間距離に対する確率密度分布を77個の複合体立体構造から計算し、原子種ペアごとにまとめて関数 $p_{ij}(r)$ を決める

$$\Delta G_{\text{bind}}^{\circ}(r) = -RT \ln p(r) / p_{\text{bulk}}(r) \approx -RT \sum_{k,l} \ln p_{ij}(r_{kl}) / p_{\text{bulk}}^{ij}(r)$$

ドッキングの創薬への応用

- 創薬の分野では薬剤候補化合物の探索に、化合物のライブラリから、標的タンパク質に強く結合する化合物を、大規模かつ効率的に探し出す high-throughput screening (HTS) がよく用いられる
- 化合物のライブラリの構築、結合のアッセイ系の確立には膨大なコストがかかる
- 化合物の標的タンパク質への結合をコンピュータの中で再現する(=ドッキングシミュレーション)ことで、親和性の評価が可能→virtual screening

Virtual screening



化合物ライブラリ

- Available Chemicals Directory (ACD)
 - 商用化合物データベース
 - <http://accelrys.com/products/databases/sourcing/available-chemicals-directory.html>
 - 約3,870,000の化合物を収録
- ZINC
 - USCFが運営する化合物データベース
 - <http://zinc.docking.org/>
 - 約13,000,000の化合物を収録
- PubChem
 - NCBIが運営する化合物データベース
 - <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
 - 約32,000,000の化合物を収録

Cavity検出

- 酵素の基質ポケットや受容体のリガンド結合部位は、タンパク質分子表面のくぼみ (cavity) にあることが多い
- SURFNET
 - <http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/SURFNET/>
 - タンパク質分子表面の”gap region”を検出
- PASS
 - <http://www.ccl.net/cca/software/UNIX/pass/overview.shtml>
 - タンパク質分子表面のcavityを検出しランク付け
- Q-SiteFinder
 - <http://www.modelling.leeds.ac.uk/qsitefinder/>
 - CH₃プローブのエネルギー値に基づいてランク付け






ドッキングソフトウェア

- DOCK
 - <http://dock.compbio.ucsf.edu/>
- AutoDock
 - <http://autodock.scripps.edu/>
- GOLD
 - http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
- Glide
 - <http://www.schrodinger.com/productpage/14/5/>
- DOCKとAutoDockは無料、GOLDとGlideは有料
- いずれも化合物の並進・回転と二面角の自由度のみを考慮し、タンパク質は剛体として扱う

ドッキングシミュレーション実習

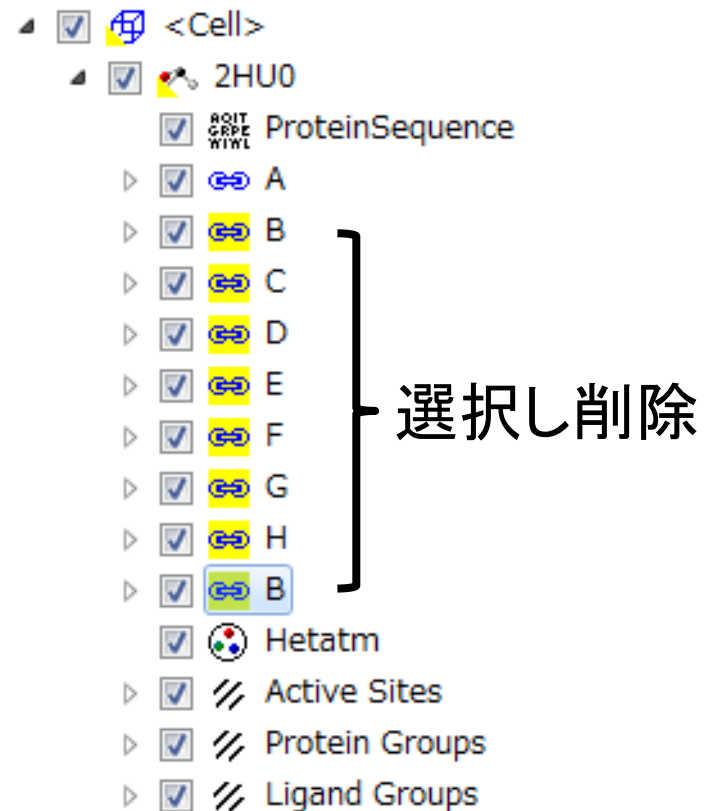
- Discovery Studio 3.0 Clientを用いてN1 neuraminidaseに阻害剤をドッキングする
 1. N1 neuraminidaseの結晶構造の取得
 2. Cavity検出
 3. 阻害剤構造データの取得
 4. ドッキングシミュレーション
 5. 結果の解析

参考:Discovery Studio操作法

- 回転
 -  をクリックしてからMolecule Windowの中で左ドラッグ
- 並進
 -  をクリックしてからMolecule Windowの中で左ドラッグ
- ズーム
 -  をクリックしてからMolecule Windowの中で左ドラッグ
- Fit to Screen 
 - (選択した)構造をWindowにフィットするように並進、拡大・縮小
- Display Style 
 - 表示を変更する
- 選択
 - Molecule Window上で原子をクリック→その原子が選択され、黄色でマークされる
 - Molecule Window上で原子をダブルクリック→その原子を含む残基が選択され、マークされる
 - Hierarchy Windowでもチェーン、残基、原子、グループ(backboneなど)単位で選択できる
 - 何もないところをクリックすると選択を解除できる
 - Hierarchy WindowではCtrlキーを、Molecule WindowではShiftキーを押しながらクリックすると複数選択ができる
- Hierarchy(「Ctrl」+「H」)
 - 鎖、残基、原子をツリー表示
- Data table(「Ctrl」+「T」)
 - 数値の表

1. 結晶構造の取得

1. 「File」→「Open URL」でIDに2HU0を指定し「Open」
 - N1 neuraminidaseの構造
 - この結晶構造にはB鎖にoseltamivir(商品名: Tamiflu)が結合している
2. HierarchyでA鎖以外を選択し「Edit」→「Delete」
3. 全原子のline表示に変更

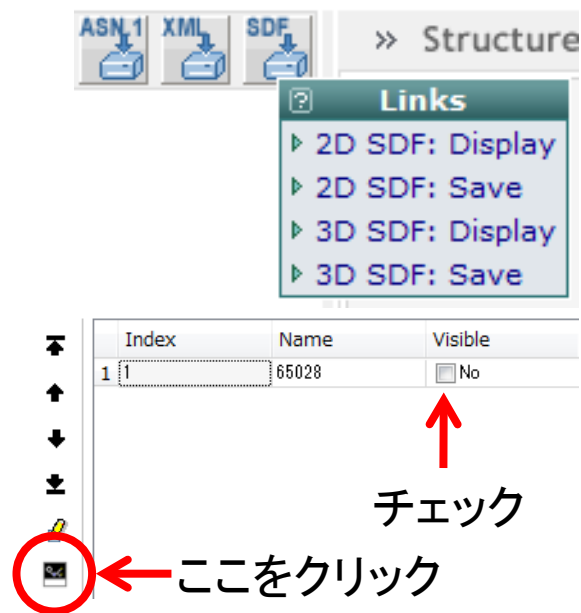


2. Cavity検出

1. 「Simulations」ボタンを左クリックし、「Change Forcefield」を展開、Forcefieldに「charmm27」を指定し「Apply Forcefield」
2. 「Receptor-Ligand Interactions」ボタンを左クリックし、「Define and Edit Binding Site」を展開、「Define Receptor: 2HU0」を左クリック
3. Define Siteにある「From Receptor Cavities」を左クリック→Cavityが表示される

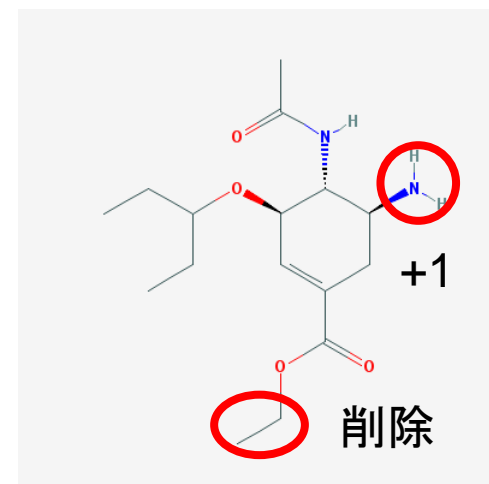
3. 阻害剤構造データの取得(1)

1. PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)にアクセスし、テキストボックスに「oseltamivir」と入力し「GO」
2. 1件目 (CID: 65028)をクリック
3. 「3D SDF: Save」で構造データをSDFフォーマットで保存
4. Discovery Studio 3.0 Clientで開く
5. Data TableでMoleculeタブを開き、Nameを「oseltamivir」に変更



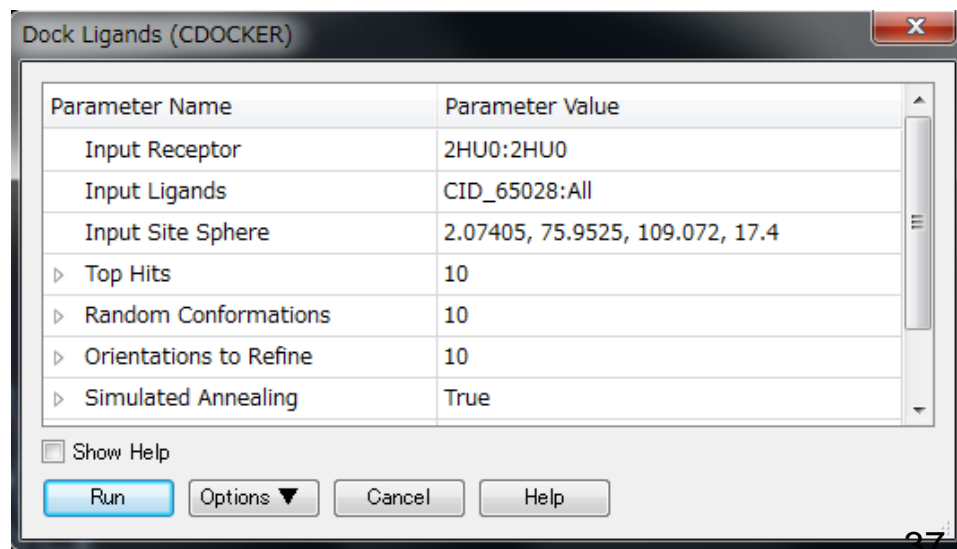
3. 阻害剤構造データの取得(2)

6. Oseltamivirのエステルは血液中で esteraseによってカルボン酸に分解されるので、エチル基を削除する
7. カルボキシル基の原子(COO)を選択し、メニューの「Chemistry」→「Bond」→「Partial Double」を選択
8. NH₂基の窒素原子を選択し、メニューの「Chemistry」→「Charge」→「+1」で、電荷を+1に変更する(水素が追加される)
9. 「Simulation」ボタンを左クリックし、「Change Forcefield」を展開、Forcefieldに「CHARMm」を指定し「Apply Forcefield」
10. 「Run Simulations」を展開、「Minimization」を左クリックし、「Run」



4. ドッキングシミュレーション

1. 2HU0が表示されているMolecule Windowをアクティブにする
2. 「Receptor-Ligand Interactions」ボタンを左クリック、「Dock Ligands」を展開し、Docking Optimizationにある「Dock Ligands (CDOCKER)」を左クリック
3. Input Receptor、Input Ligandsを右のように設定し「Run」
(9分くらいかかる)



参考 : CDOCKER

- 開発者
 - C. L. Brooks III, M. Viethら
 - Wu *et al.* *J. Comput. Chem.* **24**, 1549 (2003).
- エネルギー関数
 - CHARMM
- 最適化法
 - Simulated annealing (SA)とエネルギー最小化
 - SAではグリッドベースの相互作用エネルギー計算
 - エネルギー最小化では全原子ポテンシャルエネルギー関数に基づくエネルギー計算




5. 結果の解析

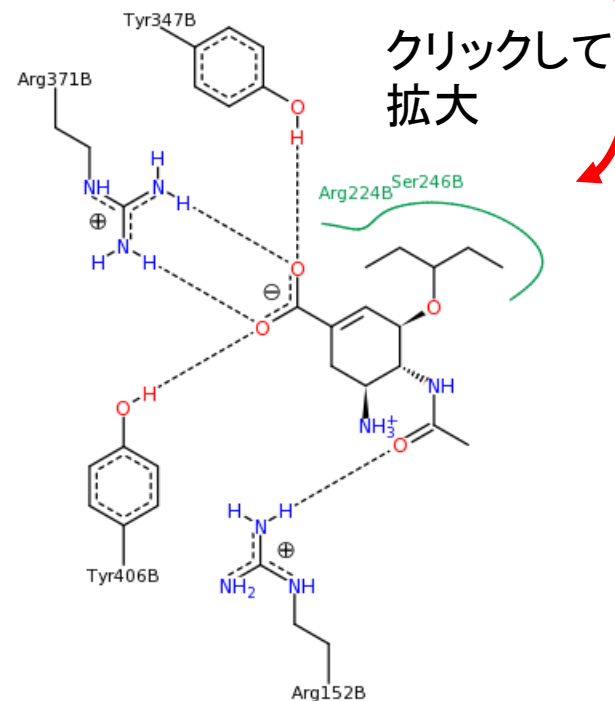
1. 新しく表示されるMolecule WindowのData Tableで、2HU0の行のVisibility Lockedの列のチェックをはずす
2. Hierarchy Windowを表示し、結合サイト(Site 1~11)のチェックをはずし非表示にする
3. メニューの「Chemistry」→「Hydrogens」→「Hide」を選択すると、水素原子が非表示となり見やすくなる
4. Data Tableの2行目以降は、ドッキング結果(pose)が-CDOCKER_ENERGYの大きい順に並んでおり、Visibleの行をチェックすると表示できる

	Index	Name	Visible	Tagged	Visibility Locked
1	1	2HU0	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No
2	2	oseltamivir	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No
3	3	oseltamivir	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No
4	4	oseltamivir	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No

結晶構造との比較(1)

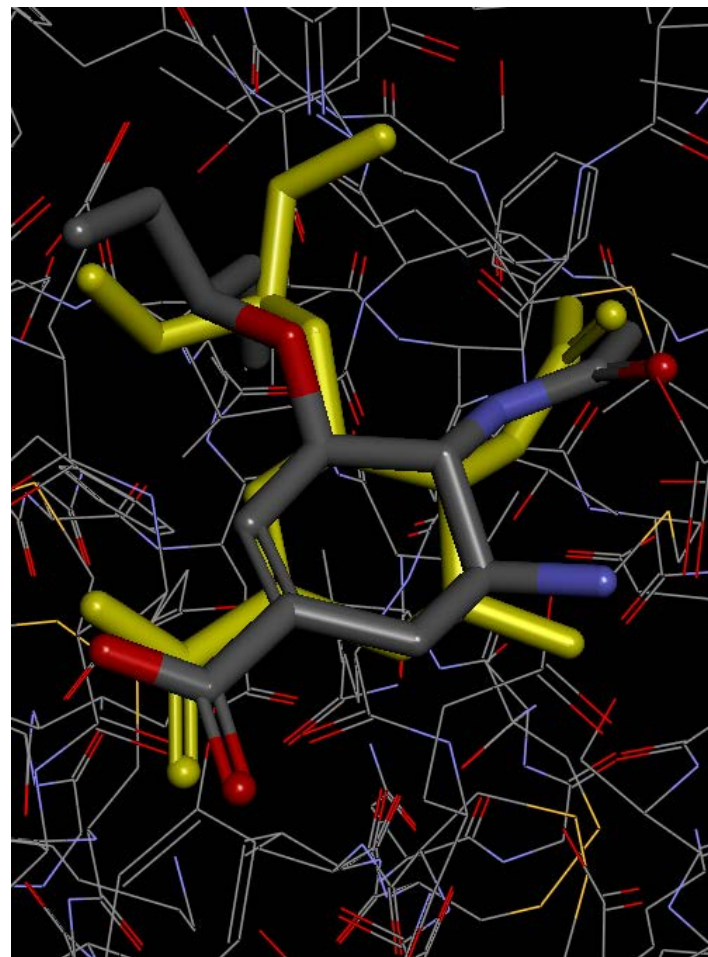
- RCSBの2HU0の Summaryページで相互作用様式を図示できる
- 得られたポーズのうち、結晶構造に近い相互作用様式をもつポーズはどれか

Ligand Chemical Component				Hide
Identifier	Formula	Name	Interactions	
G39 Search Download		C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ (3R,4R,5S)-4-(acetylamino)-5-amino-3-(pentan- ...		



結晶構造との比較(2)

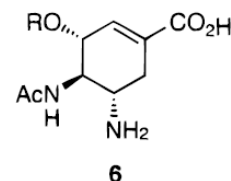
- 2HU0のB鎖にoseltamivirが結合している
- 講義のページから、A鎖に重なるようにB鎖を並進・回転移動した、2HU0 B.pdbをダウンロードし、「File」→「Insert From」→「File」で開く
- 5位の構造は非常に良く合っていると言える
- 1位の構造とのエネルギー差が小さいことに注意



課題

- 右のテーブルは、oseltamivirのデザインの過程で試した誘導体の活性を示している (oseltamivir acidは**6h**)
- この中の1つについてドッキングを行い、ドッキング構造やエネルギーの違いをスライドにまとめよ

Table 1. Influenza Neuraminidase Inhibition and Plaque Reduction by Carbocyclic Analogues



R	compd	enzyme ^a IC ₅₀ (nM)	plaque ^b EC ₅₀ (nM)
H	8	6300	ND ^c
CH ₃	6a	3700	ND
CH ₃ CH ₂	6b	2000	ND
CH ₃ CH ₂ CH ₂	6c	180	ND
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	6d	300	ND
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	6e	200	ND
CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH*	6f	10	80
	(<i>R</i>)-isomer		
	6g	9	135
	(<i>S</i>)-isomer		
(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	6h	1	16
(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ CH	6i	16	ND
	2	150	2500
	3	1	15

^a NA. ^b H1N1, A/ws. ^c ND = not determined.

分子シミュレーションの現状

- できること
 - 小さなタンパク質のフォールディングシミュレーション
 - 精度の高いモデルの最適化
 - 熱揺らぎや速い運動(マイクロ秒程度まで)の再現
- 難しいこと
 - 大きなタンパク質のフォールディングシミュレーション
 - 精度の低いモデルの最適化
 - 遅い運動の再現
 - 細胞スケールのシミュレーション

運動の時間スケール

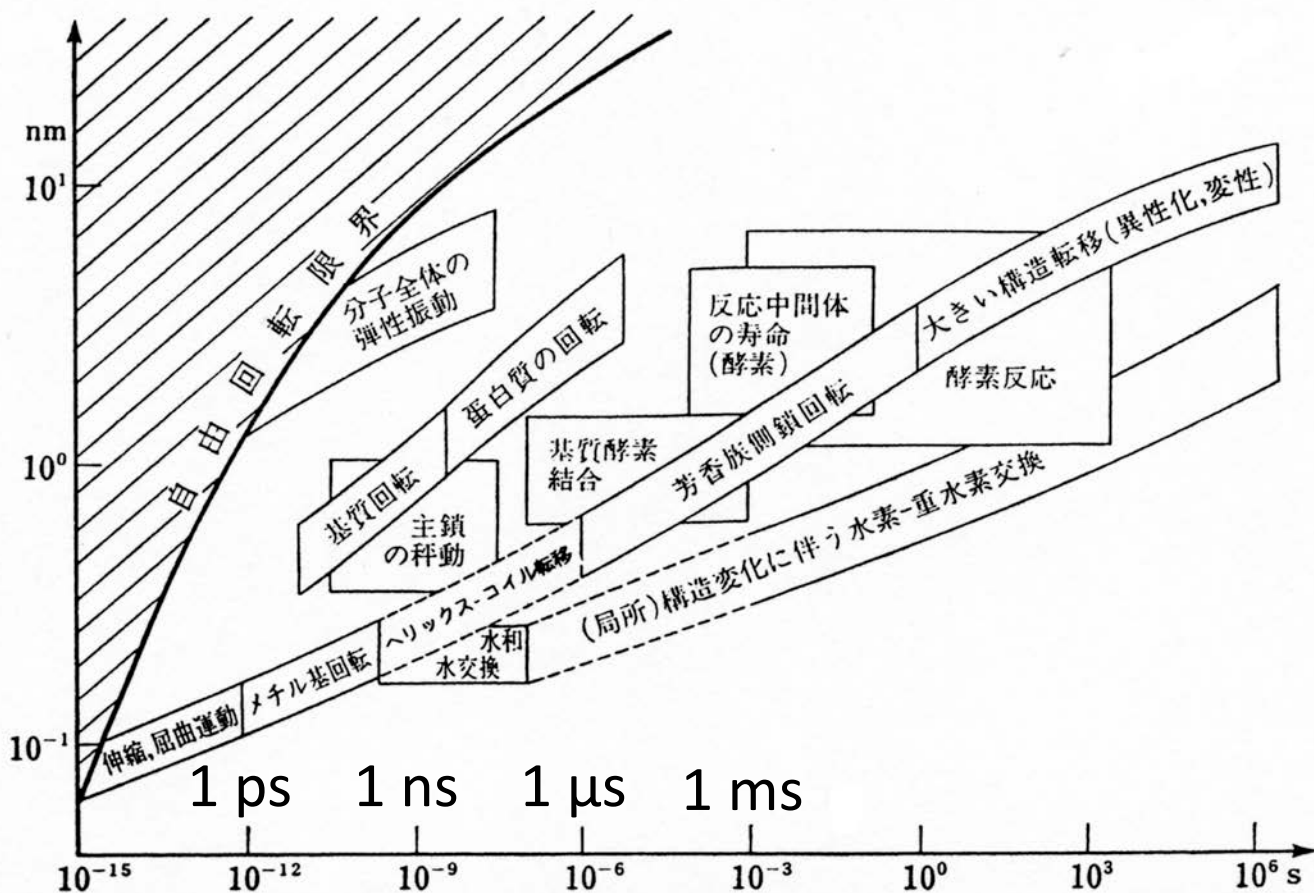
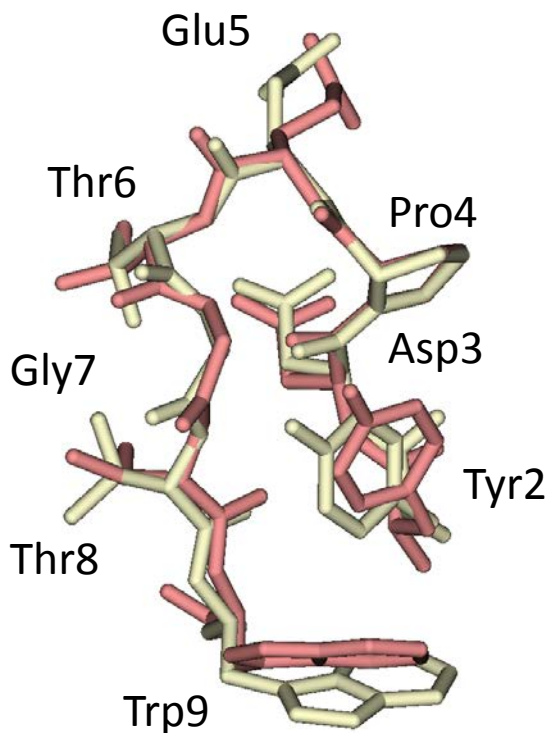


図 4.17 タンパク質分子の構造変化や化学反応事象の時間-空間相関プロット

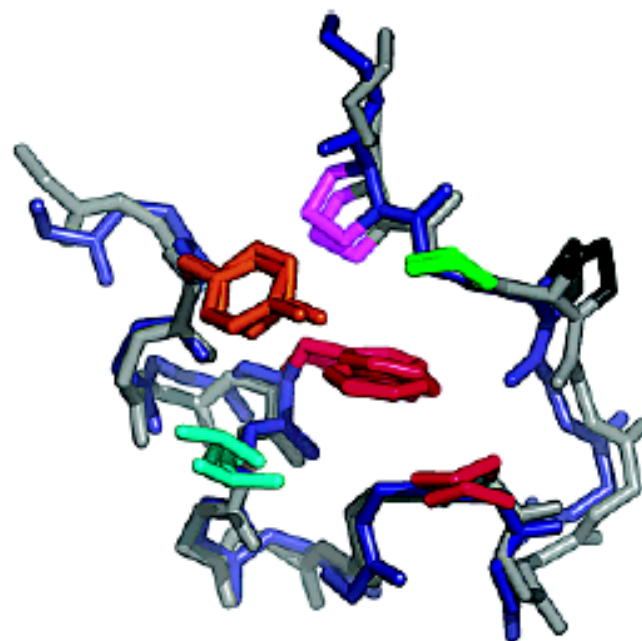
時間軸と空間軸のケタ数の違いに注目。

永山國昭 「生命と物質 生物物理学入門」より引用

フォールディングシミュレーション



黄色：NMR構造、ピンク：計算

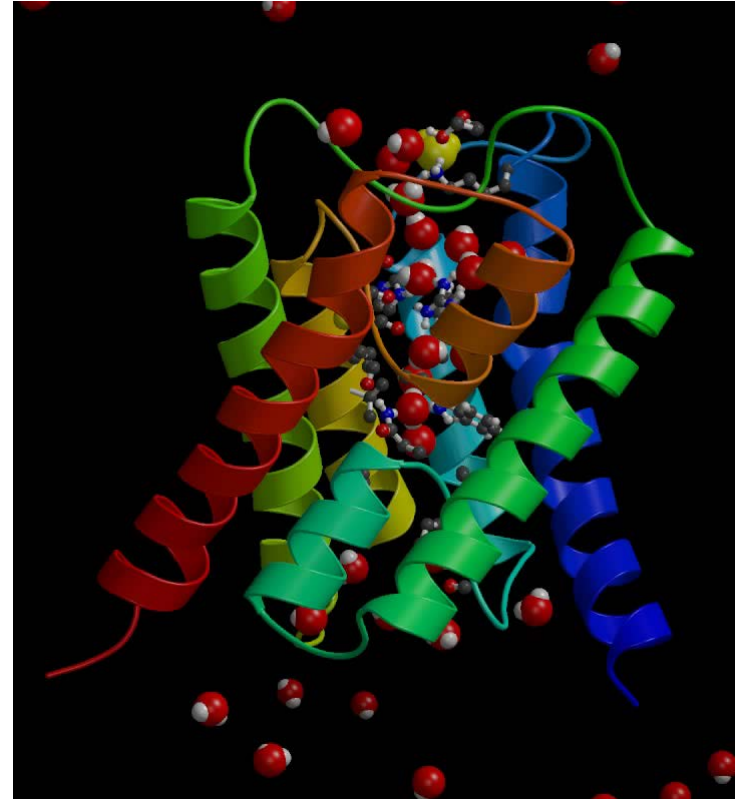
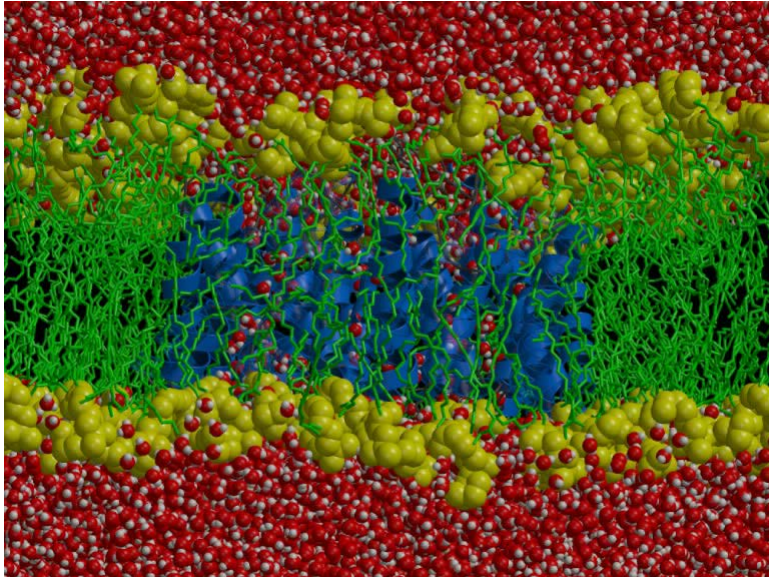


灰色：NMR構造、青色：計算

Satoh *et al.* *FEBS Lett.* **580**, 3422 (2006).

Simmerling *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 11258 (2002). 45

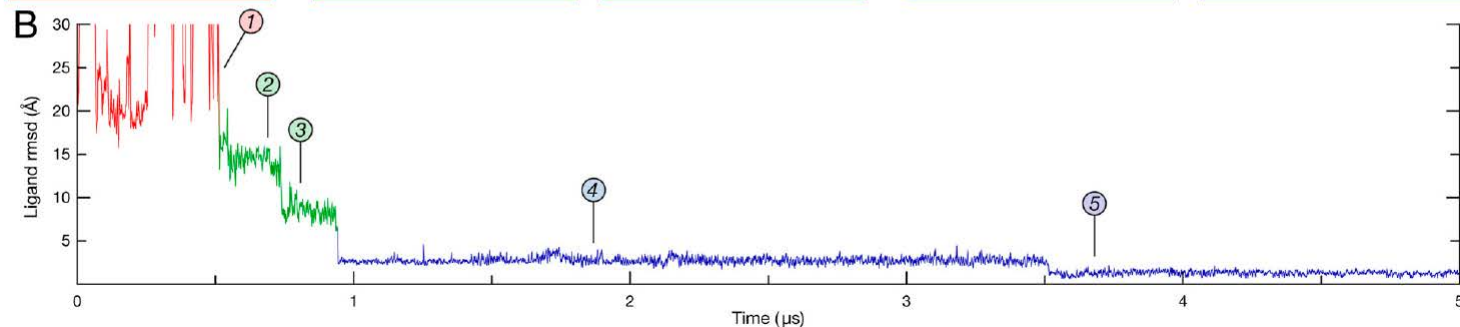
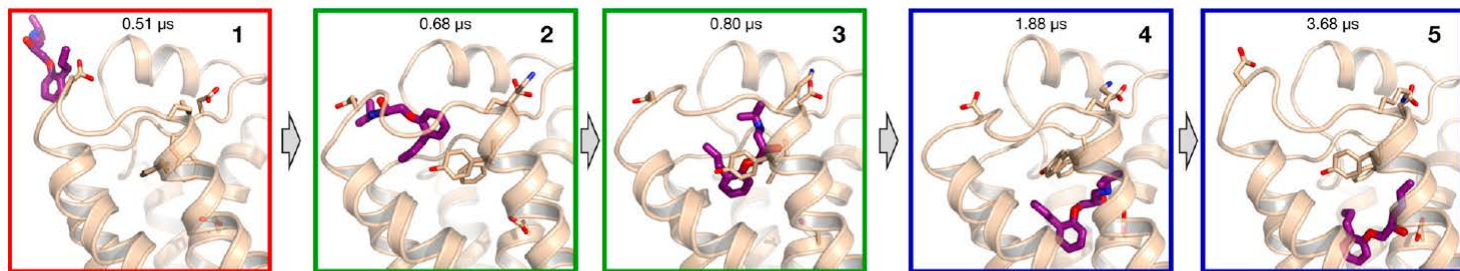
Aquaporinのシミュレーション



- 水分子の透過速度
 - 実験: $3 \times 10^9 \text{ sec}^{-1}$
 - シミュレーション: 16個 / 10 ns
→ $1.6 \times 10^9 \text{ sec}^{-1}$

リガンド結合シミュレーション

- β_2 -adrenergic receptorへの拮抗薬alprenolol等の結合シミュレーション
- 結合速度定数
 - 実験: $1.0 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
 - シミュレーション: $3.1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$



Millisecond-Scale Molecular Dynamics Simulations on Anton

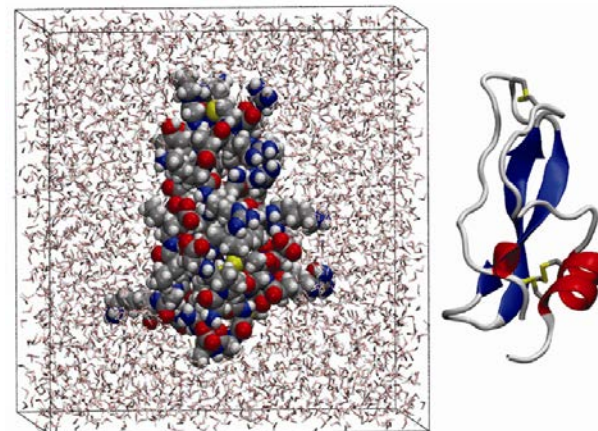
David E. Shaw^{*}, Ron O. Dror, John K. Salmon, J.P. Grossman, Kenneth M. Mackenzie,
Joseph A. Bank, Cliff Young, Martin M. Deneroff, Brannon Batson, Kevin J. Bowers,
Edmond Chow, Michael P. Eastwood, Douglas J. Lerardi, John L. Klepeis,
Jeffrey S. Kuskin, Richard H. Larson, Kresten Lindorff-Larsen, Paul Maragakis,
Mark A. Moraes, Stefano Piana, Yibing Shan, and Brian Towles

D. E. Shaw Research, New York, NY 10036, USA

^{*} Correspondence: David.Shaw@DEShawResearch.com

Length (μ s)	Protein	Hardware	Software	Citation
1031	BPTI	Anton	[native]	Here
236	gpW	Anton	[native]	Here
10	WW domain	x86 cluster	NAMD	[10]
2	villin HP-35	x86	GROMACS	[6]
2	rhodopsin	Blue Gene/L	Blue Matter	[25]
2	rhodopsin	Blue Gene/L	Blue Matter	[12]
2	β_2 AR	x86 cluster	Desmond	[5]

Table 1: The longest (to our knowledge) published all-atom MD simulations of proteins in explicitly represented water.



Shawらの方法

- 自ら設計した分子動力学シミュレーション専用ハードウェアAntonを512基接続して使用
- 23,558原子系について1日当たり16.4 μs のシミュレーションができる
- 汎用のPCクラスタでは、1日当たり100 ns程度

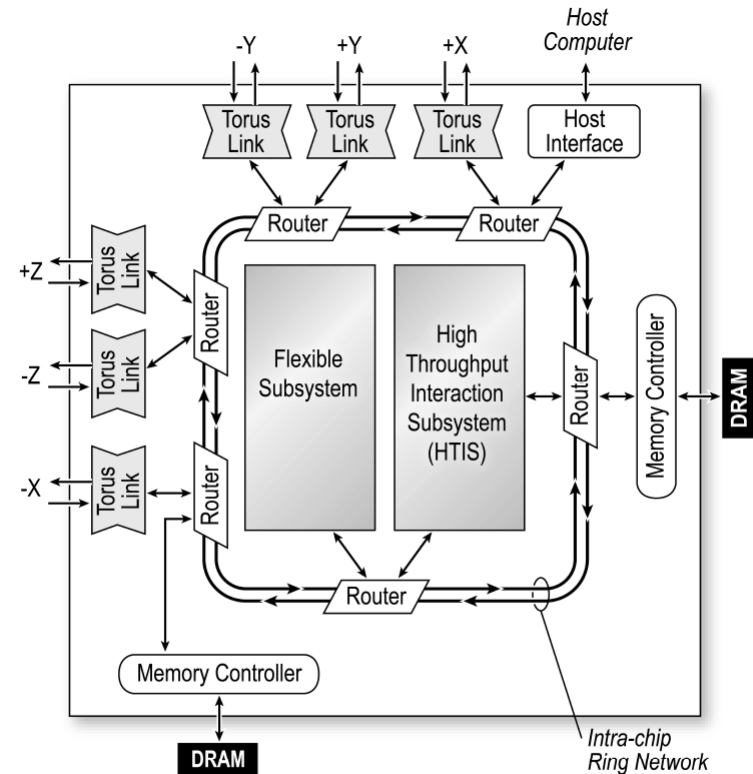
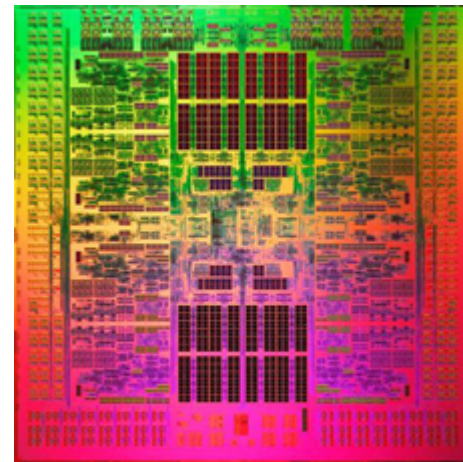
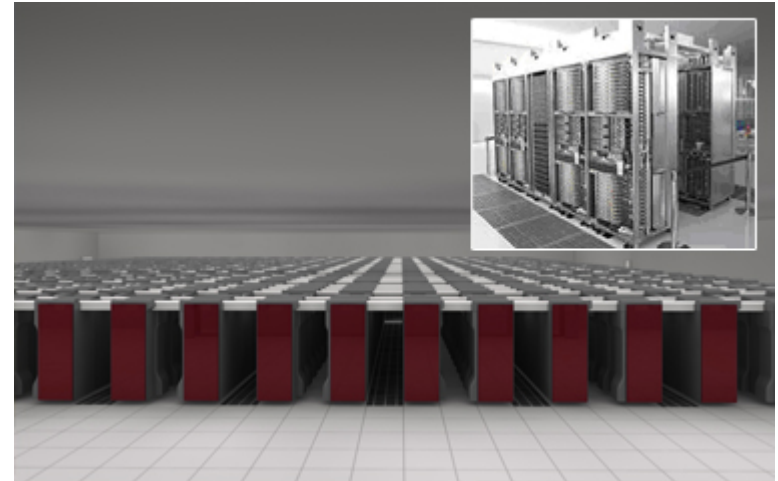


Figure 2: Anton ASIC block diagram.

スーパーコンピュータ「京」

- <http://www.aics.riken.jp>
- 1秒間に1,280億回の計算(128 GFLOPS)を行う富士通製CPUを8万個以上備え、合計1京回／秒の計算能力を持つ



SPARC64™ VIIIfx

粗視化モデル

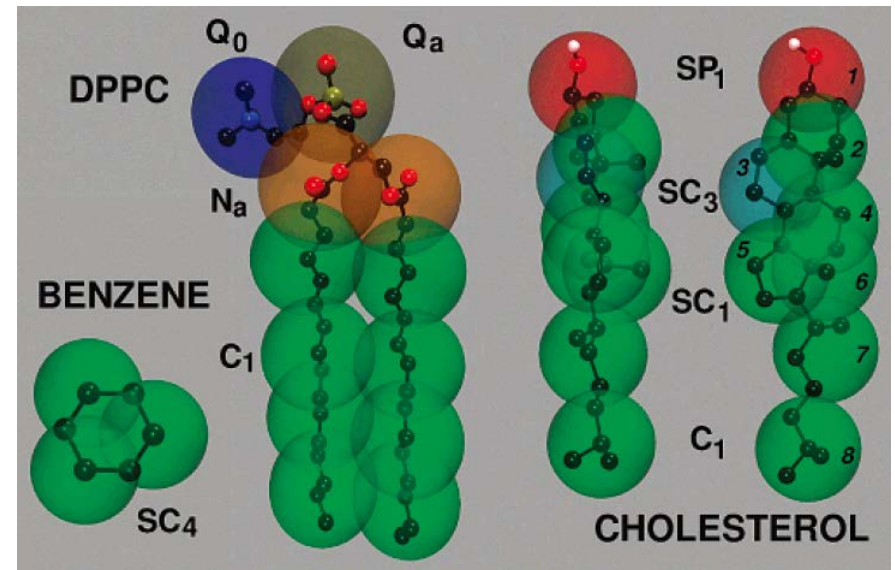
- 計算に時間がかかるのは共有結合の伸縮運動まで忠実に再現しようとしているため
- 実際にはそこまで詳細な情報は必要ない



- 分子を「粗視化」(coarse-graining)
 - 長い時間刻みの使用を可能にする
 - 相互作用計算にかかる時間を短縮

MARITINI力場

- Marrinkらが開発
- 4つの重原子を1つの粒子にマッピング
- 水和自由エネルギー、
気化自由エネルギー、
油相・水相間の分配係
数などを再現するよう
にパラメータを決定
- 時間刻みは30 fsだが、
実効時間はその4倍

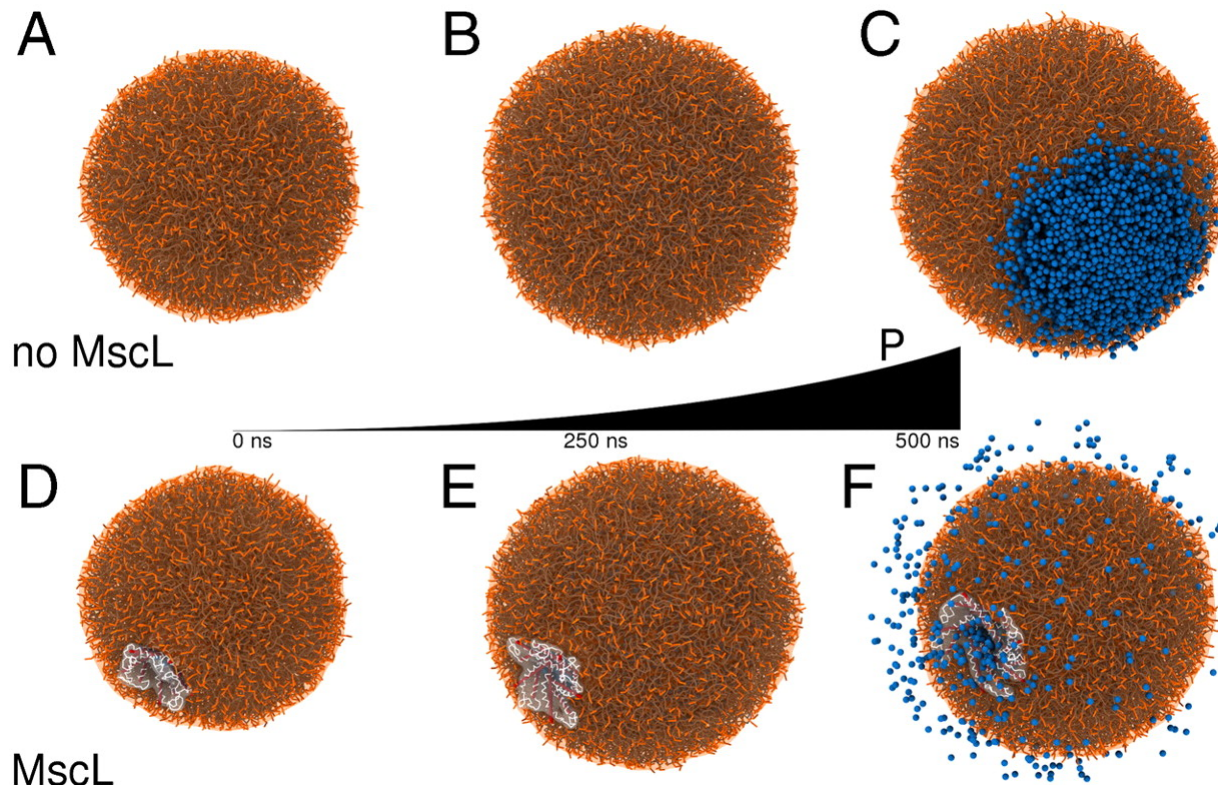


脂質2重膜形成シミュレーション

- 77 Åの立方体の中に、DSPC (distearoyl-phosphatidylcholine)を128個ランダムに配置
- エネルギー最小化の後、水粒子(水分子4つ分に相当)を768個配置
- 時間刻み30 fsで、900,000ステップ(27 ns、108 ns相当)の定温(323 K)定圧(1 bar)シミュレーションを実施
- 講義のページからmembrane.tpr、membrane.trrをダウンロードしてUCSF Chimeraを用いて表示してみよう
 - メニューの「Tools」→「MD/Ensemble Analysis」→「MD Movie」
 - Trajectory formatに「GROMACS」、Run input (.tpr)に「membrane.tpr」、Trajectory (.trr)に「membrane.trr」を指定し「OK」

Liposomeの粗視化シミュレーション

- Liposome内の圧力を高めると破裂する
- 膜にmechano-sensitive channel (MscL)を埋め込むと、ここから水が放出されたため、liposomeは破裂せずにすむ



分子シミュレーションの展望

- コンピュータの高速化により、長時間シミュレーションが可能になる
 - ポテンシャルエネルギー関数のさらなる高精度化が必要
- コンピュータの大規模化により、細胞スケールに迫る大規模シミュレーションが可能となる
 - 全原子モデルと粗視化モデルを組み合わせたマルチスケールシミュレーションが必要

課題の提出

- 結果と考察をまとめたPowerPointファイルを添付して、寺田宛tterada@iu.a.u-tokyo.ac.jpに送ること
- その際件名は「分子モデリング課題」とし、本文に氏名と学生証番号を明記すること