

平成27年6月8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

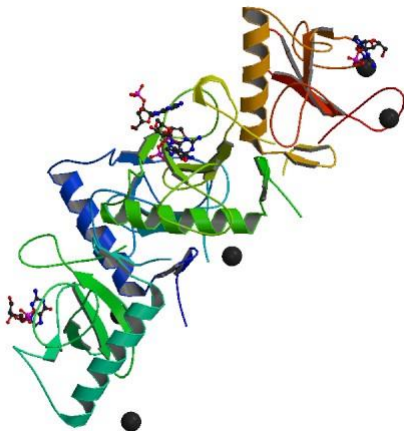
# 本日の講義内容

- シミュレーション実行上の注意点
- 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

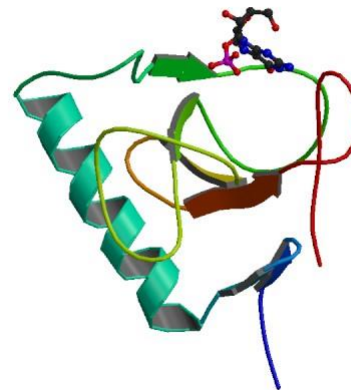
# シミュレーション実行上の注意点(1)

- 立体構造の取得

- PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/>) からダウンロード
- 通常、生物学的に機能する単位である biological unit 構造に対してシミュレーションを行う
- 例: Ribonuclease T1 (PDB ID: 1I0X)



非対称単位の構造

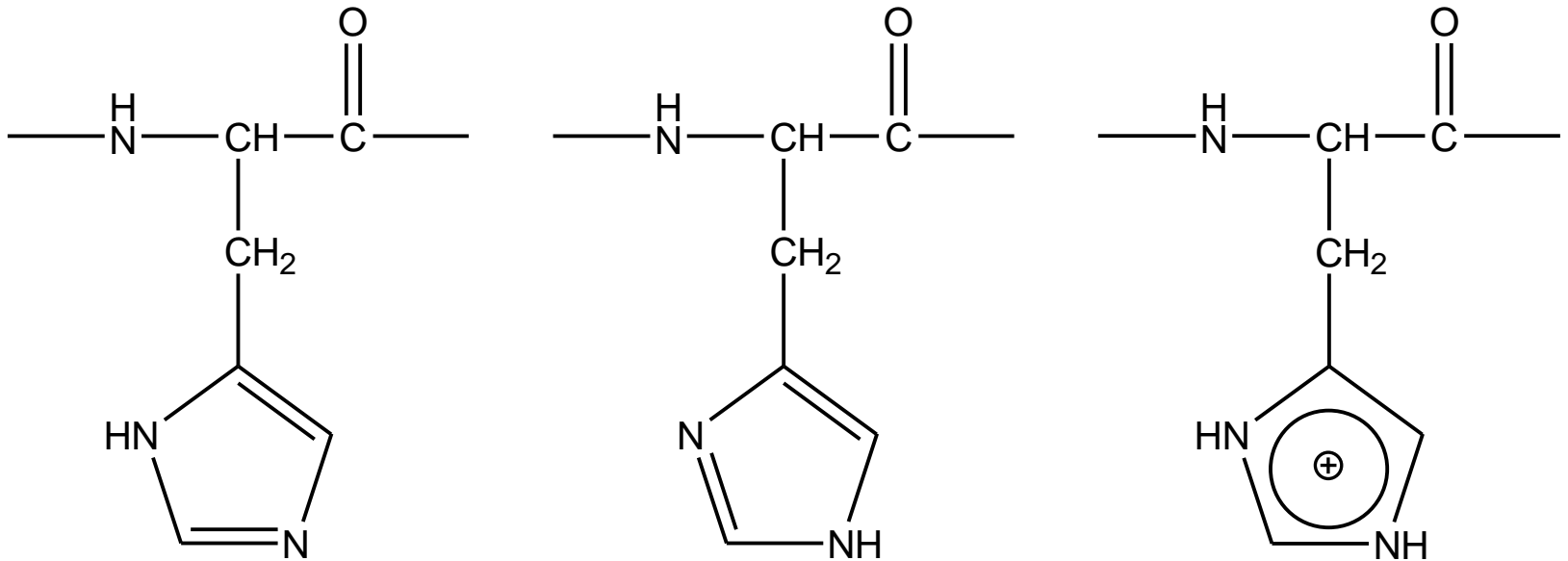


Biological Unitの構造

# シミュレーション実行上の注意点(2)

- 欠失残基はモデリングなどで補う
  - N末端、C末端が欠失している場合は、欠失残基の前後の残基をacetyl基、N-methyl基でブロックしても良い
- 水素原子付加
  - SS結合の有無、Hisのプロトン化状態に注意

# Hisのプロトン化状態



$\delta$ 位にプロトン化

$\epsilon$ 位にプロトン化

$\delta, \epsilon$ 位にプロトン化

- His側鎖の $pK_a$ は中性付近であるため2つの窒素原子とも水素原子が結合した状態も十分にとりうる
- His周りの水素結合ネットワークからプロトン化状態がわかる

# シミュレーション実行上の注意点(3)

- リガンドの力場パラメータは分子動力学ソフトウェアに含まれていないので、自分で作成するか、Amber Parameter Database\*等から取得する
- PMEを利用する場合は、電荷を中性にするためにカウンターイオンを配置
- 平衡化は、十分に時間をかけて行う
  - 少なくとも1 ns程度
  - 初期構造からあまりずれないように束縛し、平衡化の過程で束縛力を徐々に弱めるのが良い

# 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 1.10.1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

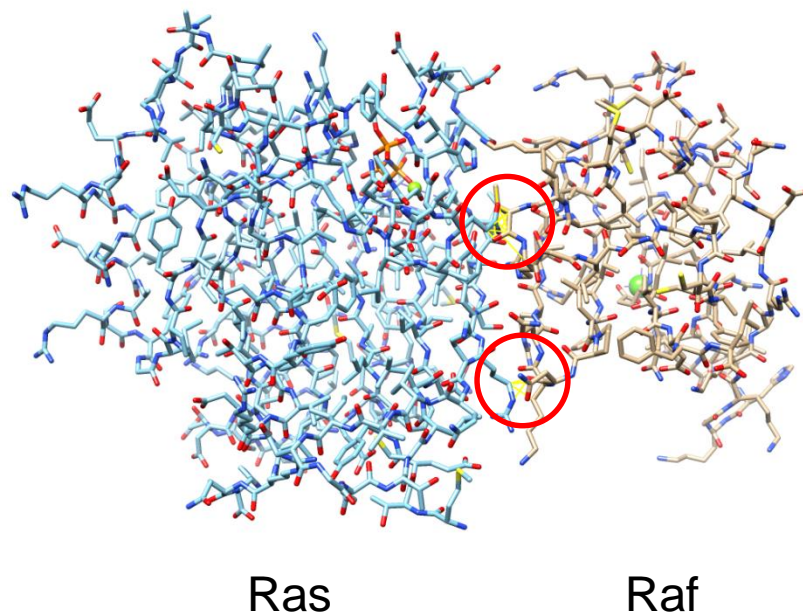


# 重ね合わせによるモデリング(2)

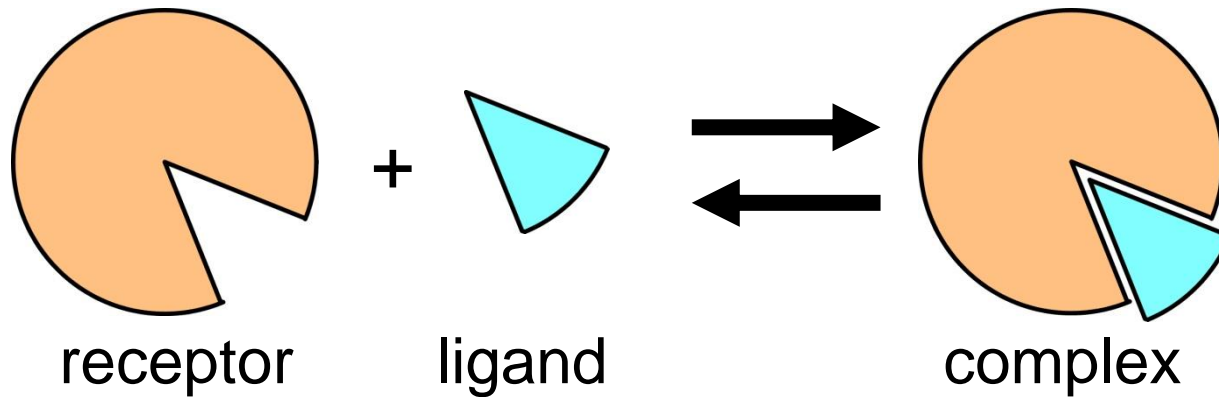
5. 「Select」→「Chain」→「A」→「1GUA」で1GUAのA鎖(Rap1A)を選択し、「Actions」→「Atoms/Bonds」→「delete」で削除
6. 「Select」→「Residue」→「HOH」で水分子を選択し、同様に削除
7. Stick表示にする
8. 「Tools」→「Structure Analysis」→「Find Clashes/Contacts」を選択
9. 「Select」→「Chain」→「A」でA鎖(Ras)を選択し、Find Clashes/Contactsウインドウの「Designate」ボタンをクリック

# 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

- 複合体の立体構造は自由エネルギー最小構造
- 複合体の自由エネルギーと単体の自由エネルギーの差 = 結合自由エネルギー ( $\Delta G_{\text{bind}}$ )

$$\Delta G_{\text{bind}}^{\circ} = G_{\text{complex}}^{\circ} - (G_{\text{receptor}}^{\circ} + G_{\text{ligand}}^{\circ})$$

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

- Ligandをタンパク質表面上の様々な場所に、様々な向き、構造で結合させ、結合自由エネルギーが最も小さい(負で絶対値が大きい)複合体構造が、実際の複合体構造と一致する

# 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 $\Delta E_{\text{int}}$ は負→安定化
  - タンパク質およびリガンドの脱水和 $\Delta E_{\text{desolv}}$ は正→不安定化
  - 構造固定によるエントロピー損失 $\Delta S_{\text{conf}}$ は負→不安定化
  - 水和水の解放によるエントロピー利得 $\Delta S_{\text{wat}}$ は正→安定化

$$G = E + PV - TS$$

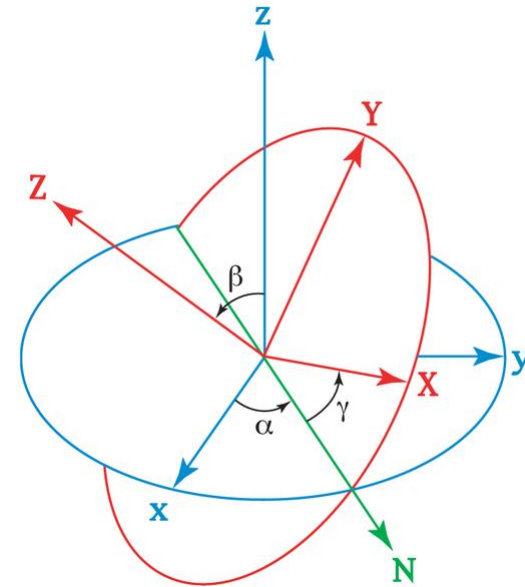
$$\Delta G_{\text{bind}}^{\circ} \approx \Delta E - T\Delta S = \Delta E_{\text{int}} + \Delta E_{\text{desolv}} - T(\Delta S_{\text{conf}} + \Delta S_{\text{wat}})$$

# 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無視している
- 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

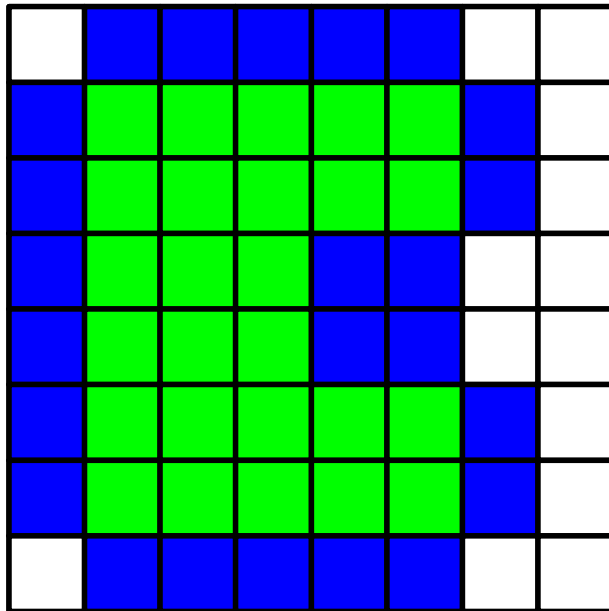
# タンパク質・タンパク質ドッキング

- 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

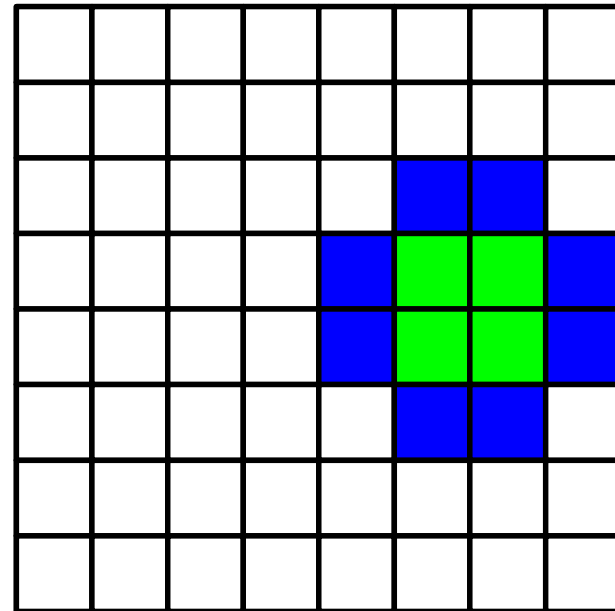


# 形の相補性計算(1)

Receptor



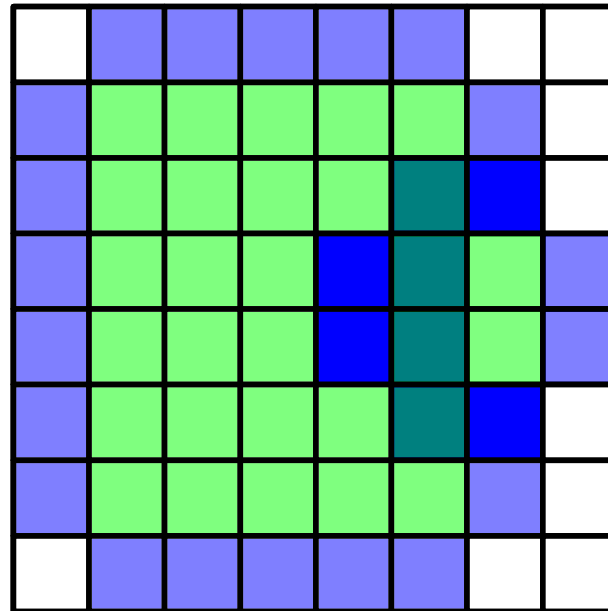
Ligand



- = 1 (solvent accessible surface layer)
- =  $9i$  (solvent excluding surface layer)



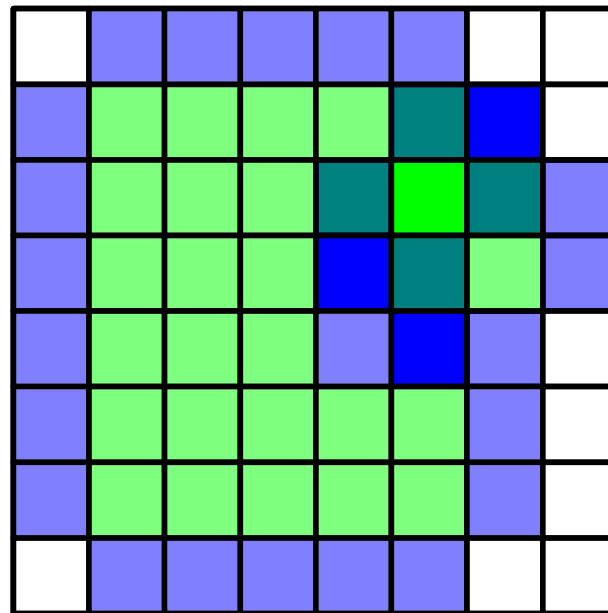
# 形の相補性計算(2)



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

スコア積の和の実部 = 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

- これは高速フーリエ変換 (fast Fourier transform; FFT) を用いて高速に計算できる

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

- 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

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

# 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  
( $\beta$ -lactamase)を入力
3. Input Protein 2のPDB IDに3GMU  
( $\beta$ -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

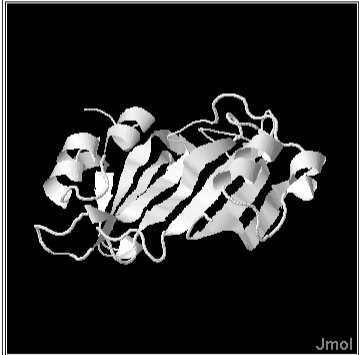
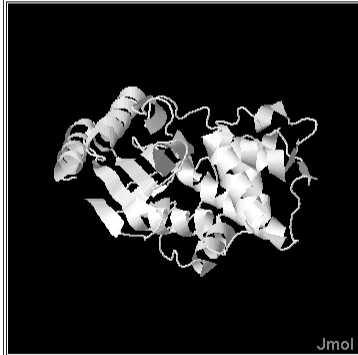
Select Residues to Block from the Binding Site:

| 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 |

Spin



Jmol

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 10 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.10.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.10.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.10.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.conv.pdbに重ね合わせ
  - 1JTGのC鎖、D鎖を削除すると見やすくなる
12. complex.1.cov.pdb～complex.10.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

# 参考:ドッキングソフトウェア

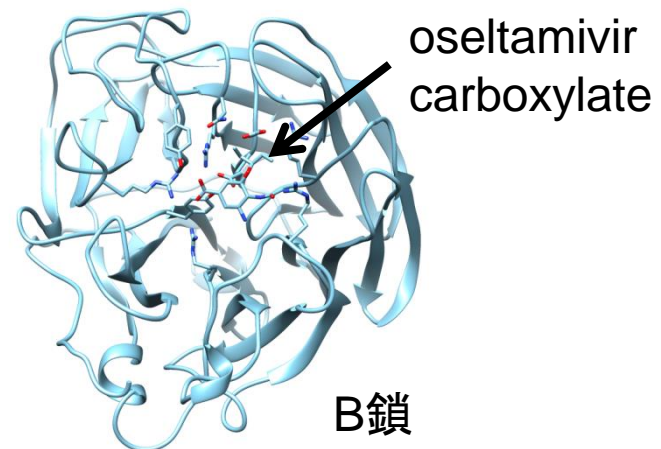
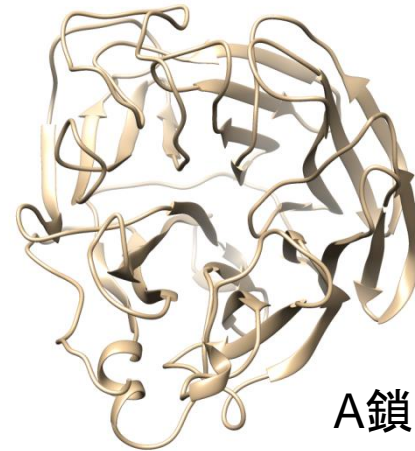
- AutoDock Vina
  - <http://vina.scripps.edu/>
- DOCK
  - <http://dock.compbio.ucsf.edu/>
- Glide
  - <http://www.schrodinger.com/productpage/14/5/>
- GOLD
  - [http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life\\_sciences/gold/](http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/)
- AutoDock VinaとDOCKは無料、GlideとGOLD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

- AutoDock Vina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. 阻害剤構造の作成
  3. Cavity検出
  4. ドッキングシミュレーション
  5. 結果の解析

# 1. 結晶構造の取得

1. Chimeraを起動
2. 「File」→「Fetch by ID」でPDB IDに「2HU0」を指定し「Fetch」
3. 「Select」→「Chain」→「A」でA鎖を選択
4. 「File」→「Save PDB」で「Save selected atoms only」をチェックし、File nameに「2HU0\_A.pdb」と指定しデスクトップに保存
5. 同様にB鎖を「2HU0\_B.pdb」としてデスクトップに保存

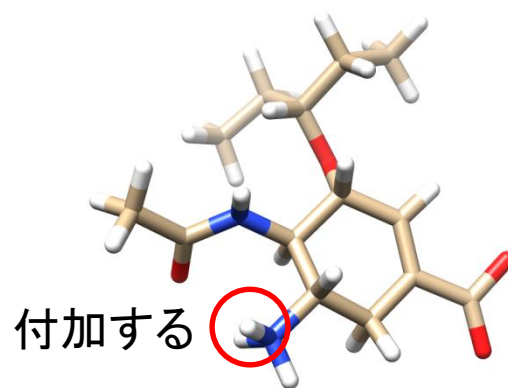
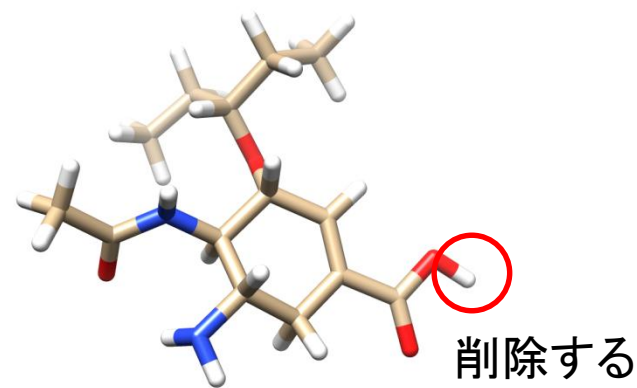


## 2. 阻害剤構造の作成(1)

1. ブラウザでPubChem  
(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)を開く
2. 「oseltamivir carboxylate」と入力し「Go」
3. CIDが449381であることを確認する
4. Chimeraで「File」→「Close Session」
5. 「File」→「Fetch by ID」で「PubChem」を選択しID  
に「449381」を指定し「Fetch」
6. 「Ctrl」キーを押しながらカルボキシル基について  
いる水素原子を左クリックし、この原子を選択

## 2. 阻害剤構造の作成(2)

7. 「Actions」→「Atoms/Bonds」→「delete」で削除
8. 「Tools」→「Structure Editing」→「AddH」でアミノ基に水素原子を付加
9. 「Tools」→「Structure Editing」→「Add Charge」で電荷を計算(全電荷は+0)
10. 「Tools」→「Structure Editing」→「Minimize Structure」で構造最適化
11. 「File」→「Save Mol2」でデスクトップに「ose.mol2」として保存

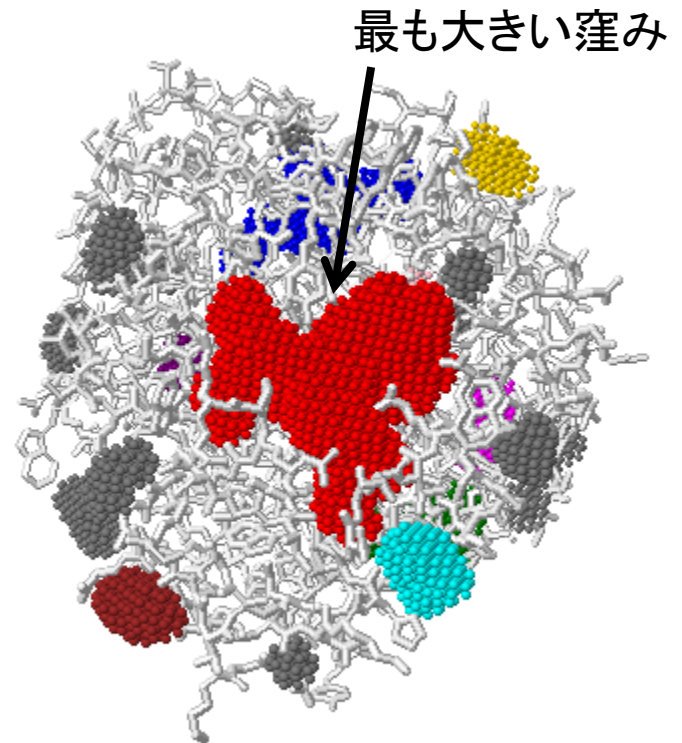


# 参考：化合物ライブラリ

- 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>
- DrugBank
  - 医薬品とそのターゲットのデータベース
  - <http://www.drugbank.ca/>
- PubChem
  - NCBIが運営する化合物データベース
  - <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- ZINC
  - USCFが運営する化合物データベース
  - <http://zinc.docking.org/>

# 3. Cavity検出

- 薬剤が結合するタンパク質表面の窪みを検出する
  - ここでは、GHECOMサーバを用いる  
(<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/ghecom/>)
  - 最も大きい窪みの中心:  
(-0.561, 78.515, 112.190)



Jmol



# 参考 : Cavity検出ソフトウェア

- 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.bioinformatics.leeds.ac.uk/qsitefinder/>
  - CH<sub>3</sub>プローブのエネルギー値に基づいてランク付け

## 4. ドッキングシミュレーション(1)

1. デスクトップに「docking」フォルダを作成
2. 2HU0\_A.pdb、2HU0\_B.pdb、ose.mol2をそのフォルダに移動
3. 講義のページから、vina.exeをダウンロードし、デスクトップに保存
4. Chimeraで「File」→「Close Session」
5. 「File」→「Open」で、dockingフォルダに移動した、2HU0\_A.pdbとose.mol2を開く

## 4. ドッキングシミュレーション(2)

6. 「Tools」→「Surface/Binding Analysis」→「Dock Prep」を開く
7. Molecules to prepで、「2HU0\_A」と「CID 449381」が選択されていることを確認し「Write Mol2 file」のチェックをはずして「OK」
8. Add Hydrogens for Dock Prepウィンドウが現れるので、「OK」
9. Assign Charges for Dock Prepウィンドウでは、Standard residuesに「Amber ff99SB」をOther residuesに「AM1-BCC」を指定し「OK」
10. Specify Net Chargesでは「+0」を指定し「OK」

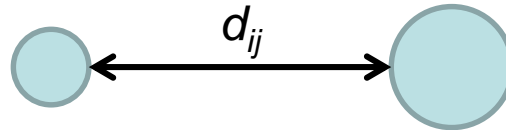
## 4. ドッキングシミュレーション(3)

11. 「Tools」→「Surface/Binding Analysis」→「AutoDock Vina」を開く
12. Output Fileでは、「Browse」ボタンを押し、dockingフォルダで、「ose.pdbqt」を指定
13. Receptorに「2HU0\_A.pdb」を、Ligandに「CID 449381」を指定
14. Receptor search volume optionsを展開し、Centerに、「-0.561 78.515 112.190」を、Sizeに「25 25 25」を指定
15. Executable locationを展開し、「Local」を選択し、Pathで「Browse」ボタンを押し、デスクトップに保存した「vina.exe」を指定
16. 「OK」をクリック→計算が始まる

# 参考：スコア関数

- 以下の $c$ が小さくなるように複合体構造を最適化

$$c = \sum_X w_X \sum_{i < j} h(d_{ij})$$



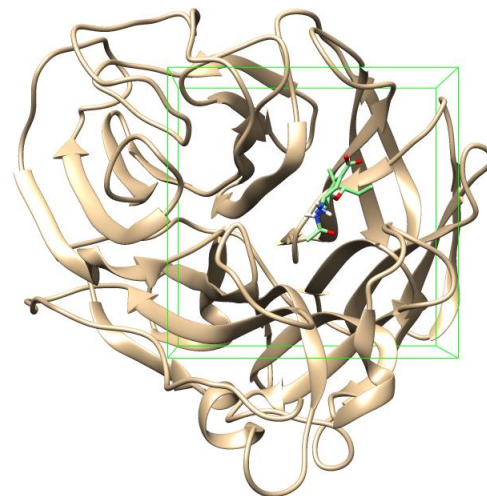
- $X$ は、gauss1、gauss2、repulsion、hydrophobic、hydrogen bondingの5種類
- 以下の式により、結合自由エネルギーを予測

$$s = \frac{c - c_{\text{intra1}}}{1 + w_{\text{rot}} N_{\text{rot}}} \quad c_{\text{intra1}} : c \text{ が最小となるモデルの分子内相互作用の値}$$

- $s$ と $\Delta G_{\text{bind}}$ の実験値が相関するように $w_X$ を最適化

# 5. 結果の解析(1)

- 計算が終了すると結果が自動的に表示される
- ViewDockウィンドウにスコアの良い順にモデルが並んでいる
- モデルの行をクリックすると、表示されるモデルも切り替わる



| S | Score | RMSD l.b. | RMSD u.b. |
|---|-------|-----------|-----------|
| V | -6.5  | 0.0       | 0.0       |
| V | -6.5  | 2.875     | 4.911     |
| V | -6.4  | 2.73      | 4.852     |
| V | -6.3  | 1.871     | 2.087     |
| V | -6.2  | 3.222     | 5.303     |
| V | -6.1  | 2.775     | 6.125     |
| V | -6.1  | 2.758     | 4.83      |
| V | -6.0  | 2.252     | 4.902     |

**Chimera Model #3.1**

REMARK VINA RESULT: -6.5 0.000 0.000

REMARK 7 active torsions:

REMARK status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)

REMARK 1 A between atoms: C2\_2 and C3\_3

REMARK 2 A between atoms: C3\_3 and C4\_4

REMARK 3 A between atoms: C3\_3 and O1\_6

REMARK 4 A between atoms: C6\_7 and O1\_6

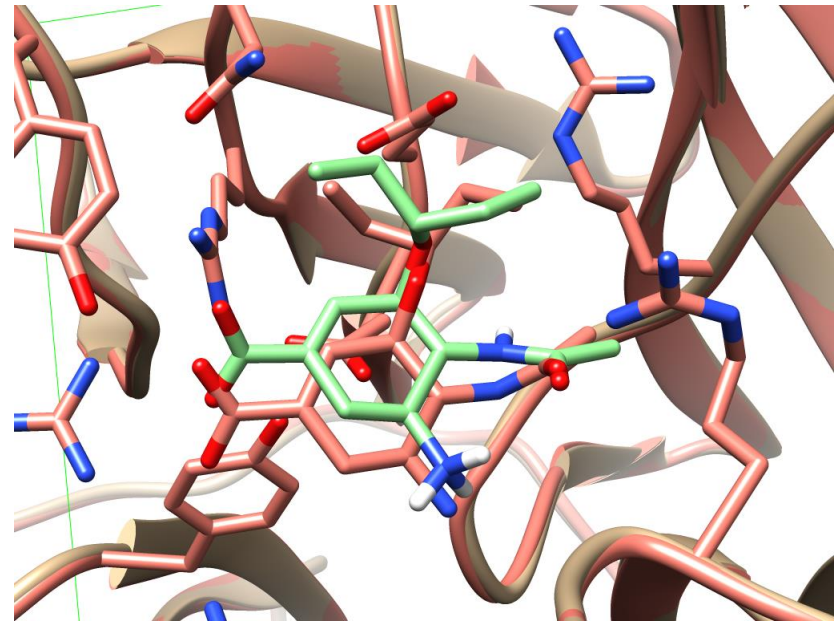
**Change Compound State**

Viable  Deleted  Purged

Hide Quit Help

# 5. 結果の解析(2)

- 結晶構造と比較する
  1. 2HU0\_B.pdbを開く
  2. 「Tools」→「Structure Comparison」→「MatchMaker」を開く
  3. Reference structureに「2HU0\_A.pdb」、Structure(s) to matchに「2HU0\_B.pdb」を指定し「OK」
  4. 「Favorites」→「Model Panel」でCID 449381を非表示にする
- どのモデルが正解に近いか



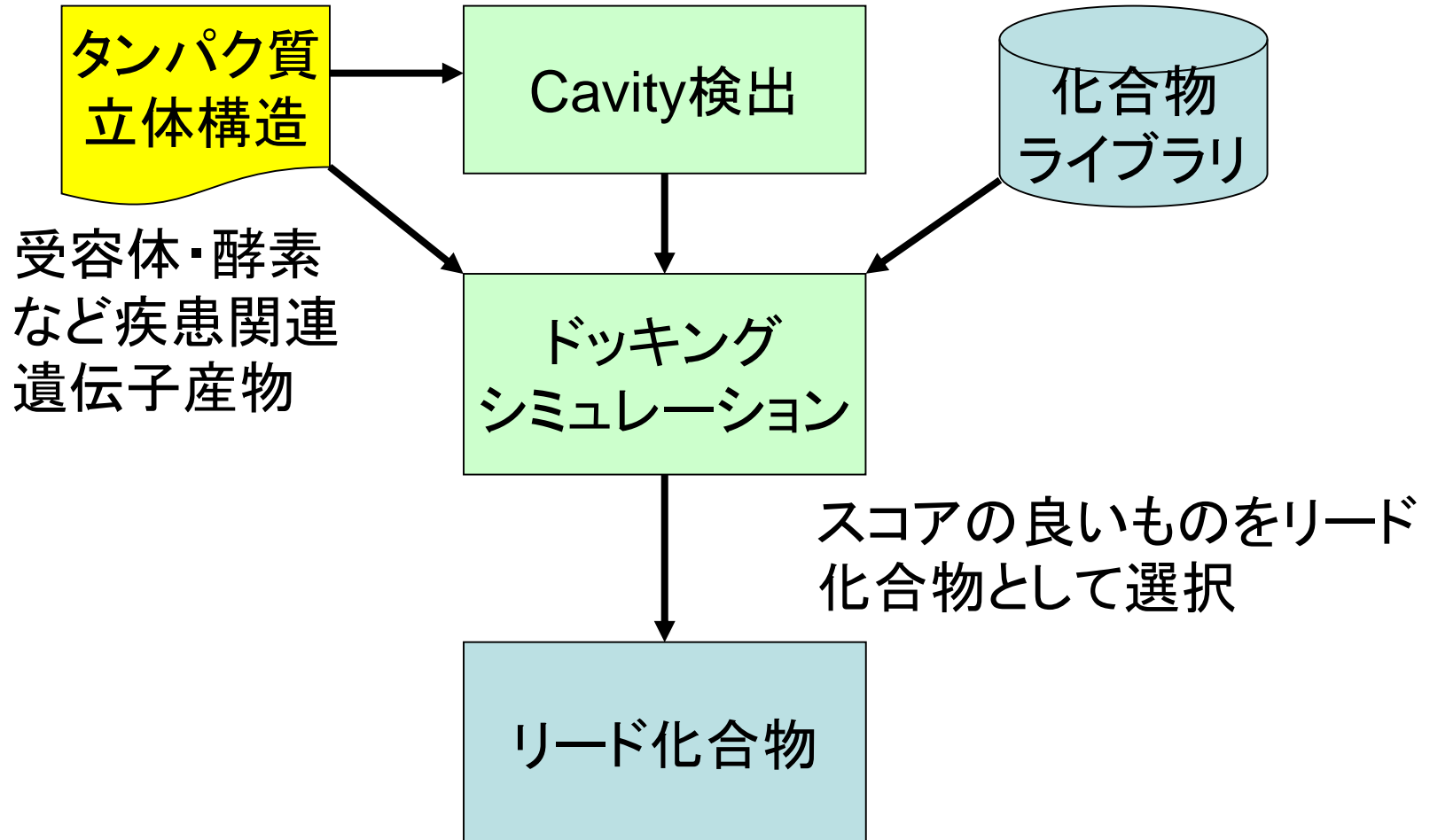
4位のモデルと結晶構造の比較

# 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



# 分子シミュレーションの現状(1)

- できること
  - 配列一致度の高い鋳型構造を用いた立体構造予測
  - フォールディングシミュレーションによる小さなタンパク質の立体構造予測
  - 精度の高いモデルの最適化
  - 精度の高いモデルを用いた、低分子化合物やタンパク質との複合体立体構造候補の生成
  - 複合体の結晶構造を用いた、タンパク質・低分子化合物間の結合自由エネルギーの予測
  - 精度の高いモデルを用いた、熱揺らぎや速い運動(マイクロ秒程度まで)の再現

# 分子シミュレーションの現状(2)

- 難しいこと
  - フォールディングシミュレーションによる大きなタンパク質の立体構造予測
  - 精度の低いモデルの最適化
  - 精度の低いモデルを用いた、低分子化合物やタンパク質との複合体立体構造予測
  - タンパク質・タンパク質複合体の結合自由エネルギーの予測
  - 精度の低いタンパク質・低分子化合物複合体モデルに対する結合自由エネルギーの高精度予測
  - 遅い運動(ミリ秒以上)の再現

# 運動の時間スケール

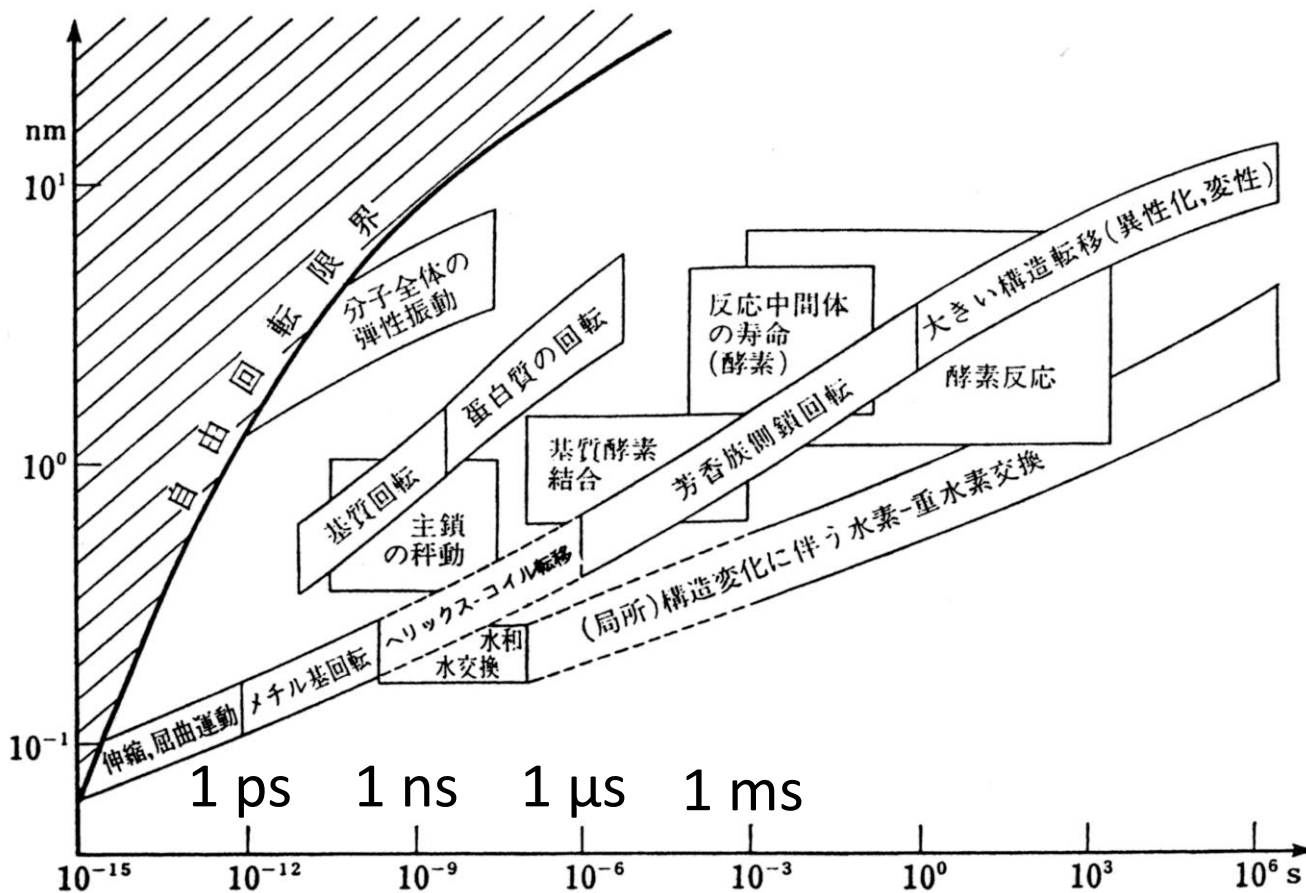


図 4.17 タンパク質分子の構造変化や化学反応事象の時間-空間相関プロット

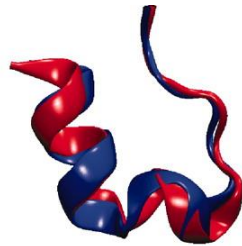
時間軸と空間軸のケタ数の違いに注目。

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



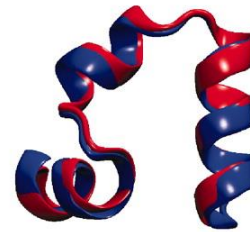
**Chignolin** 106  $\mu$ s  
cln025 1.0 Å 0.6  $\mu$ s



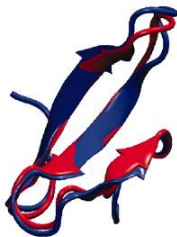
**Trp-cage** 208  $\mu$ s  
2JOF 1.4 Å 14  $\mu$ s



**BBA** 325  $\mu$ s  
1FME 1.6 Å 18  $\mu$ s



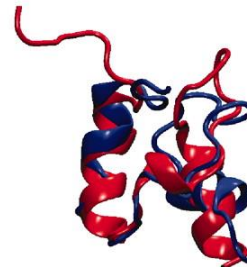
**Villin** 125  $\mu$ s  
2F4K 1.3 Å 2.8  $\mu$ s



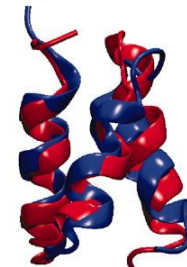
**WW domain** 1137  $\mu$ s  
2F21 1.2 Å 21  $\mu$ s



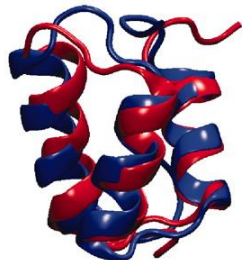
**NTL9** 2936  $\mu$ s  
2HBA 0.5 Å 29  $\mu$ s



**BBL** 429  $\mu$ s  
2WXC 4.8 Å 29  $\mu$ s



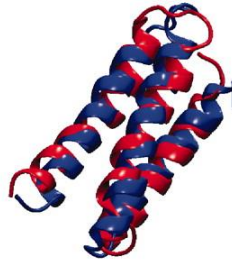
**Protein B** 104  $\mu$ s  
1PRB 3.3 Å 3.9  $\mu$ s



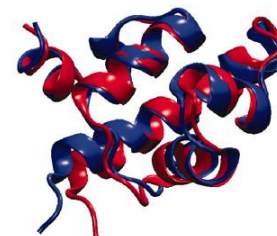
**Homeodomain** 327  $\mu$ s  
2P6J 3.6 Å 3.1  $\mu$ s



**Protein G** 1154  $\mu$ s  
1MIO 1.2 Å 65  $\mu$ s



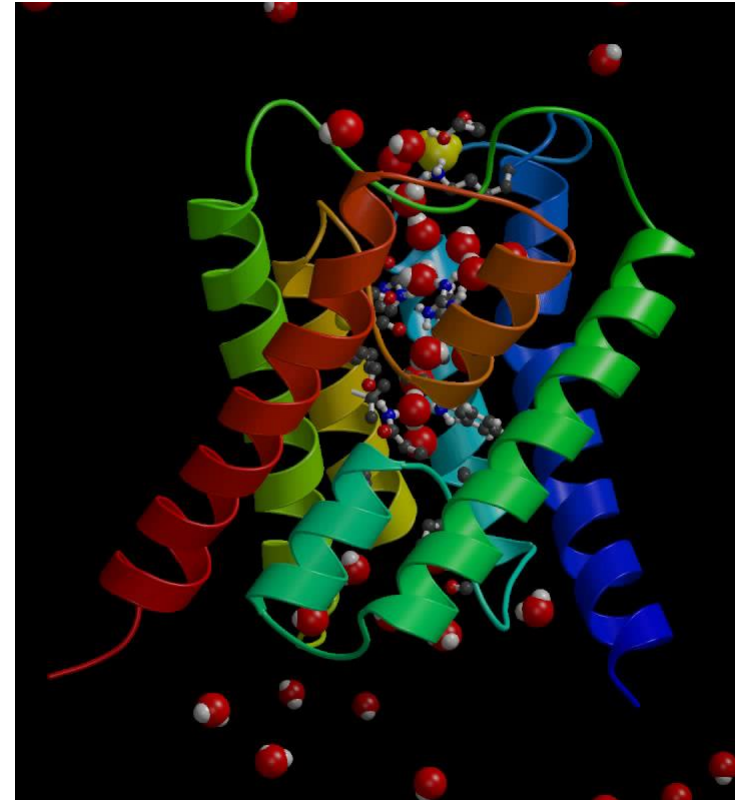
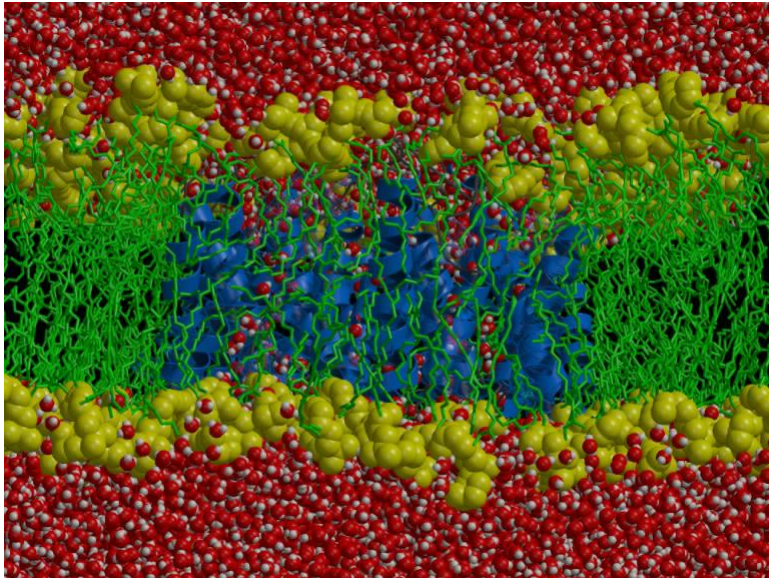
**$\alpha$ 3D** 707  $\mu$ s  
2A3D 3.1 Å 27  $\mu$ s



**$\lambda$ -repressor** 643  $\mu$ s  
1LMB 1.8 Å 49  $\mu$ s

Lindorff-Larsen *et al.* *Science* **334**, 517 (2011).

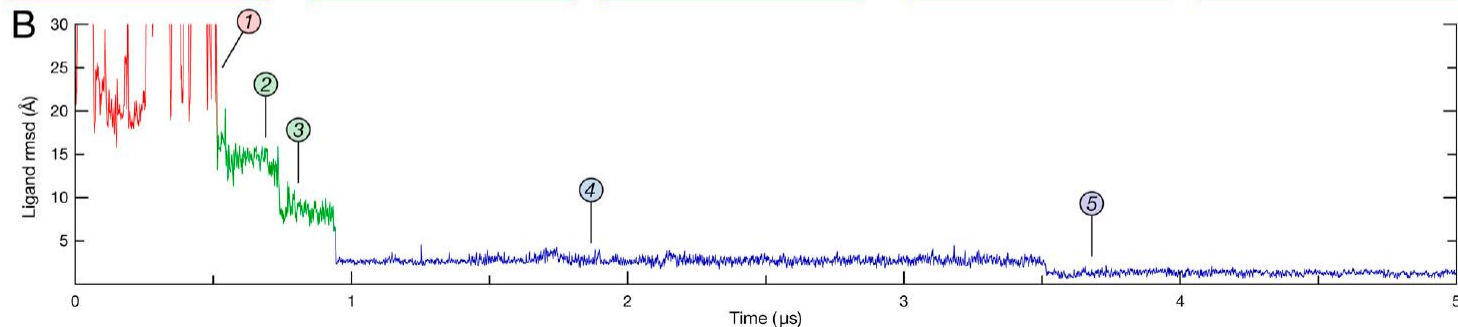
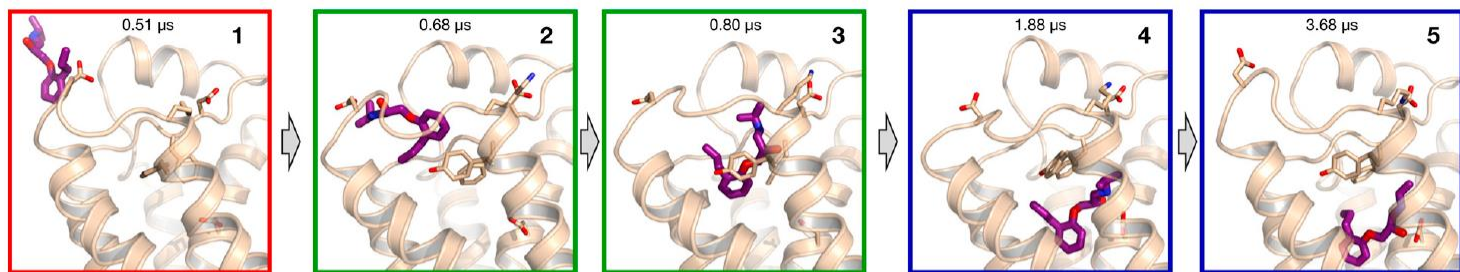
# Aquaporinのシミュレーション



- 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

- $\beta_2$ -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

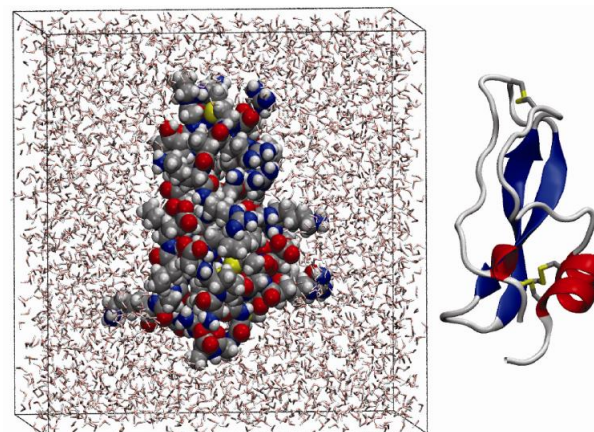
David E. Shaw<sup>\*</sup>, Ron O. Dror, John K. Salmon, J.P. Grossman, Kenneth M. Mackenzie,  
Joseph A. Bank, Cliff Young, Martin M. Deneroff, Brannon Batson, Kevin J. Bowers,  
Edmond Chow, Michael P. Eastwood, Douglas J. Lerardi, John L. Klepeis,  
Jeffrey S. Kuskin, Richard H. Larson, Kresten Lindorff-Larsen,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

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

<sup>\*</sup> Correspondence: [David.Shaw@DEShawResearch.com](mailto:David.Shaw@DEShawResearch.com)

| Length<br>( $\mu$ 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                    | $\beta_2$ 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  $\mu\text{s}$ 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

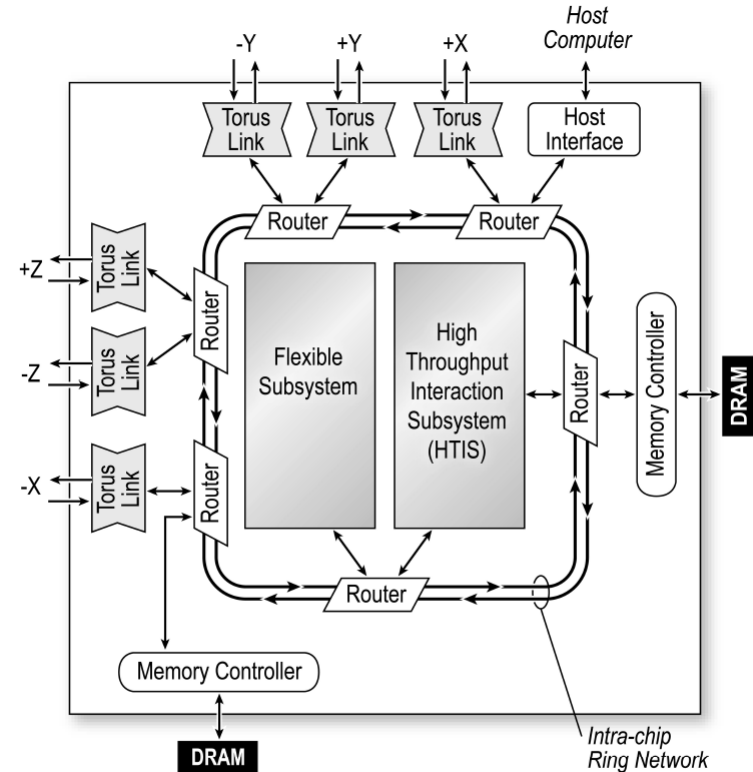
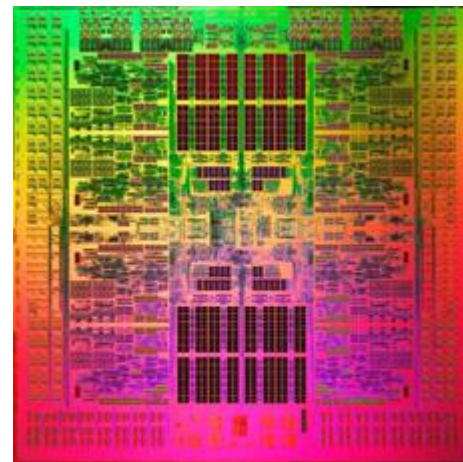
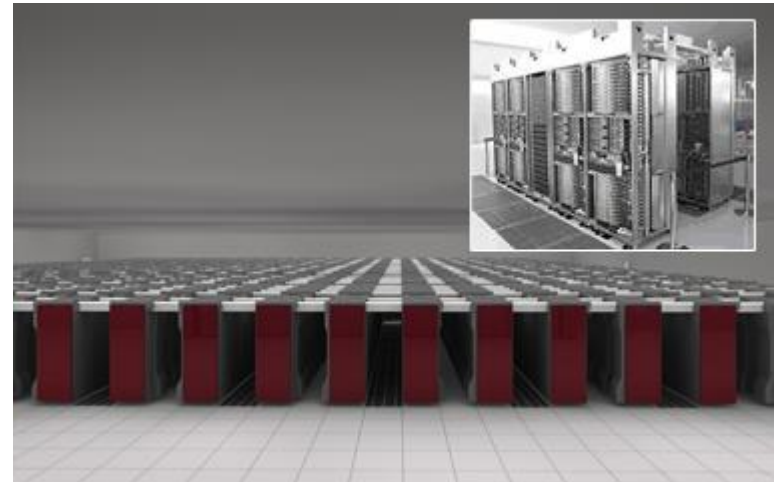


Figure 2: Anton ASIC block diagram.

# 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

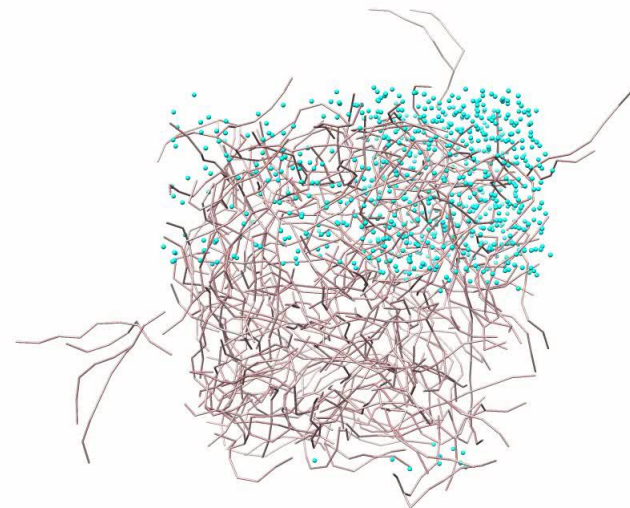
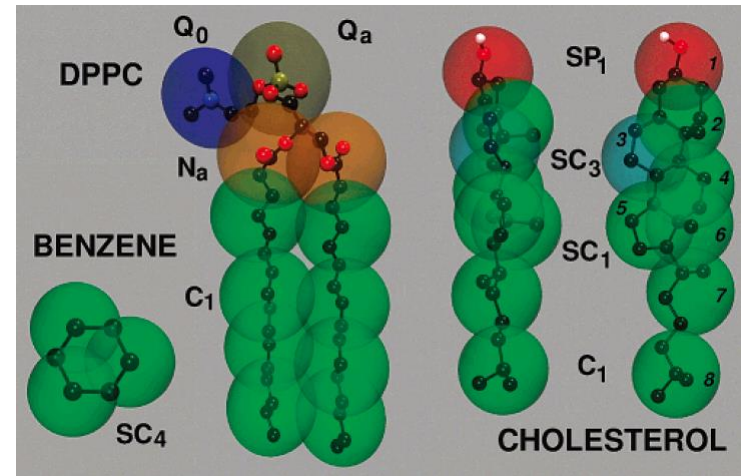
- 計算に時間がかかるのは共有結合の伸縮運動まで忠実に再現しようとしているため
- 実際にはそこまで詳細な情報は必要ない



- 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

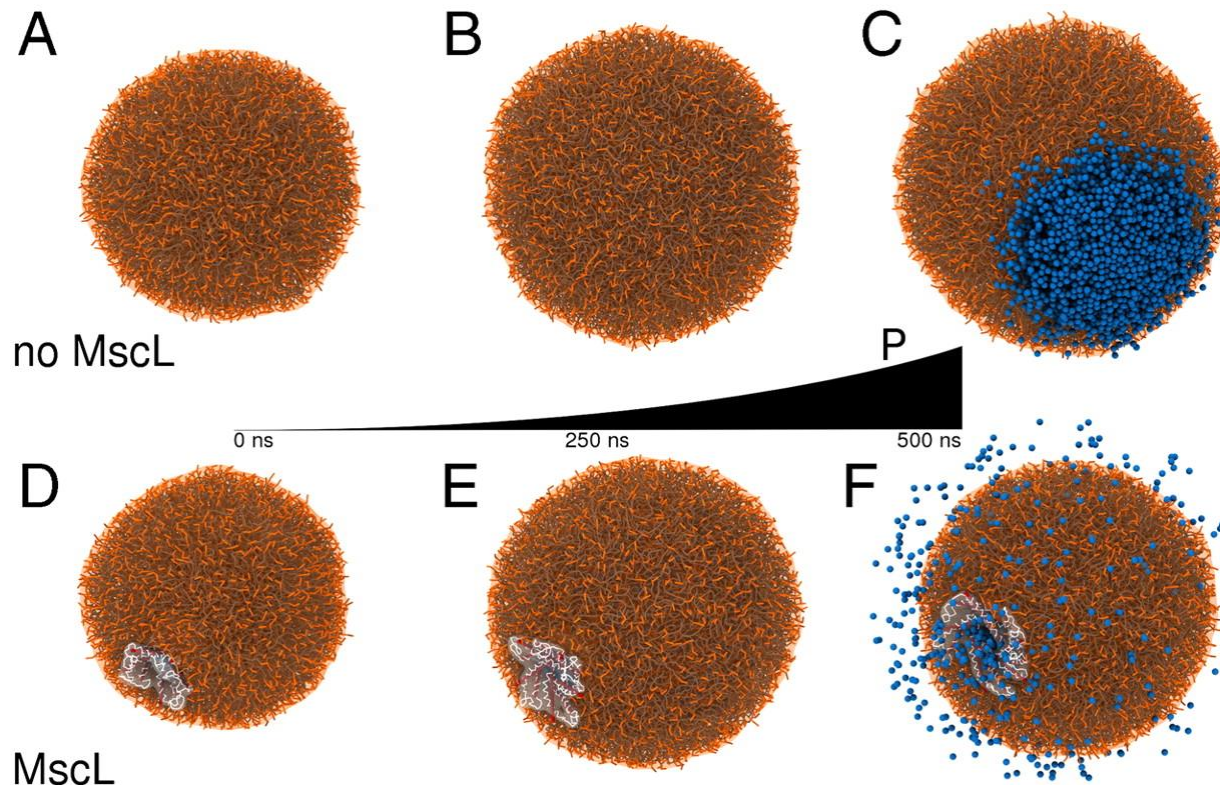
# MARITINI力場

- 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
- 右は、脂質2重膜形成シミュレーションの様子



# 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

- 2HU0のA鎖に対してoseltamivir carboxylateのドッキングを行い、複合体の結晶構造(2HU0のB鎖)に最も近いモデルのランクとスコアの値を報告せよ
- また、そのモデルについて、結晶構造と重ね合わせて比較した図を作成せよ
- ランク1位のモデルについて、同様な図を作成し、なぜそのモデルが良いスコアを示しているか考察せよ

# 課題の提出

- ランクとスコア、考察を本文に記したメールを寺田宛tterada@iu.a.u-tokyo.ac.jpに送ること
- 図(結晶構造に最も近いモデルとランク1位のモデルの2つ)のファイルをこのメールに添付すること
- 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