

# 計算生命科学の基礎 V

計算科学・データサイエンスと生命科学の融合：基礎から医療・創薬への応用まで

## 生命系の分子動力学シミュレーション

2018年11月7日

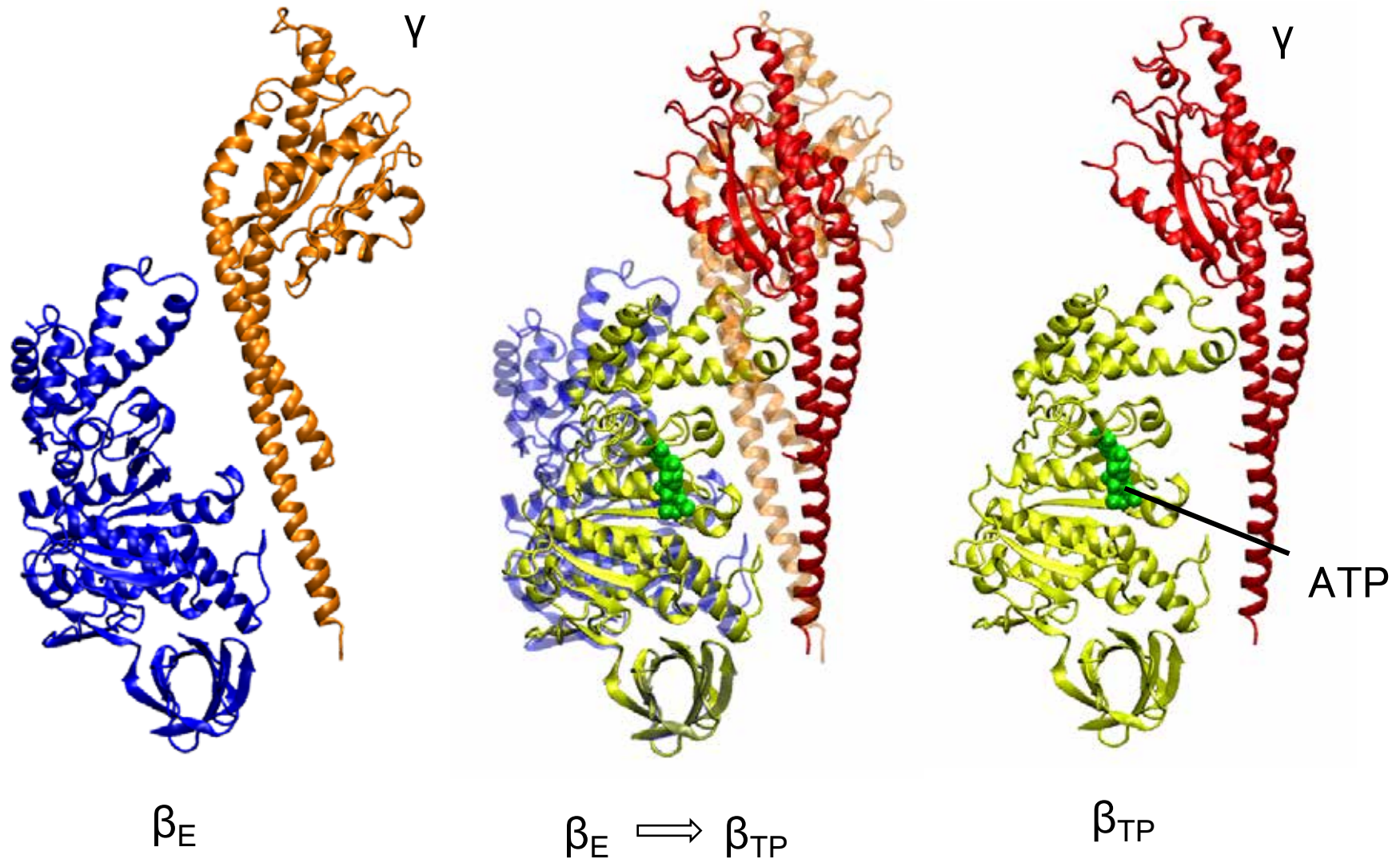
横浜市立大学 生命医科学研究科

池口 満徳

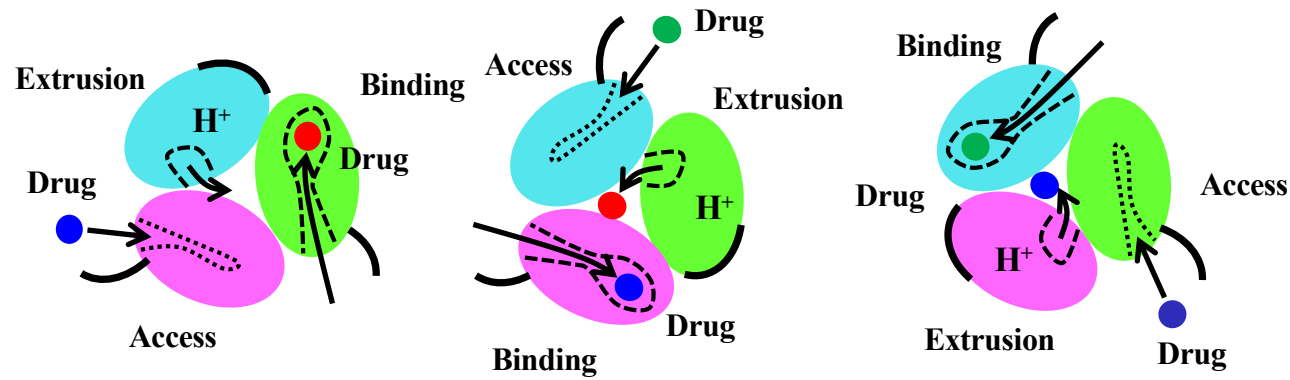
# 今日の内容

- イン트로ダクション: 生体分子の動きと機能
- 分子動力学シミュレーションとは
  - 基本アルゴリズム
  - 力場 (Force Field)
- 分子動力学シミュレーションの解析・応用
  - 構造ゆらぎと構造変化
  - 相互作用、熱力学量 (自由エネルギー等)
  - 実験との連携
  - 超並列計算へ: レプリカ系の計算

# Conformational Changes of $\beta$ subunit upon ATP binding

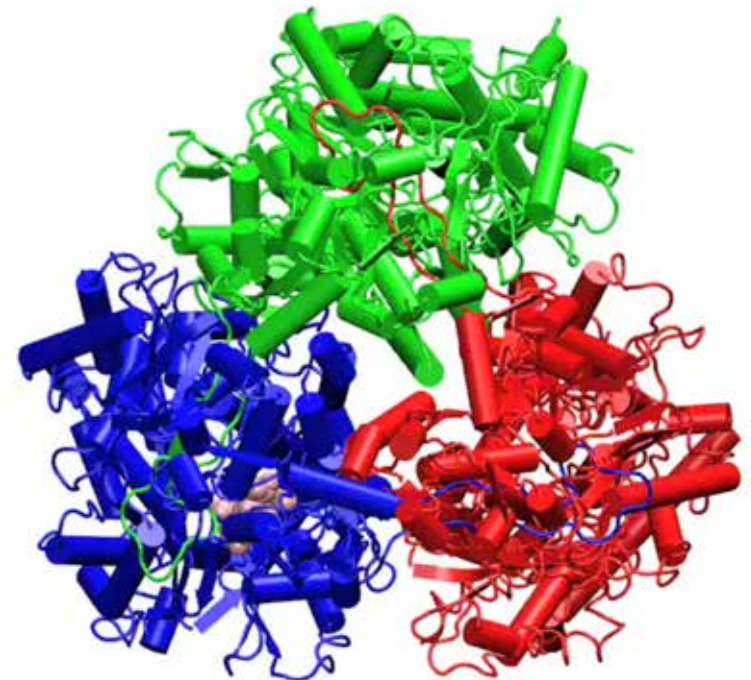
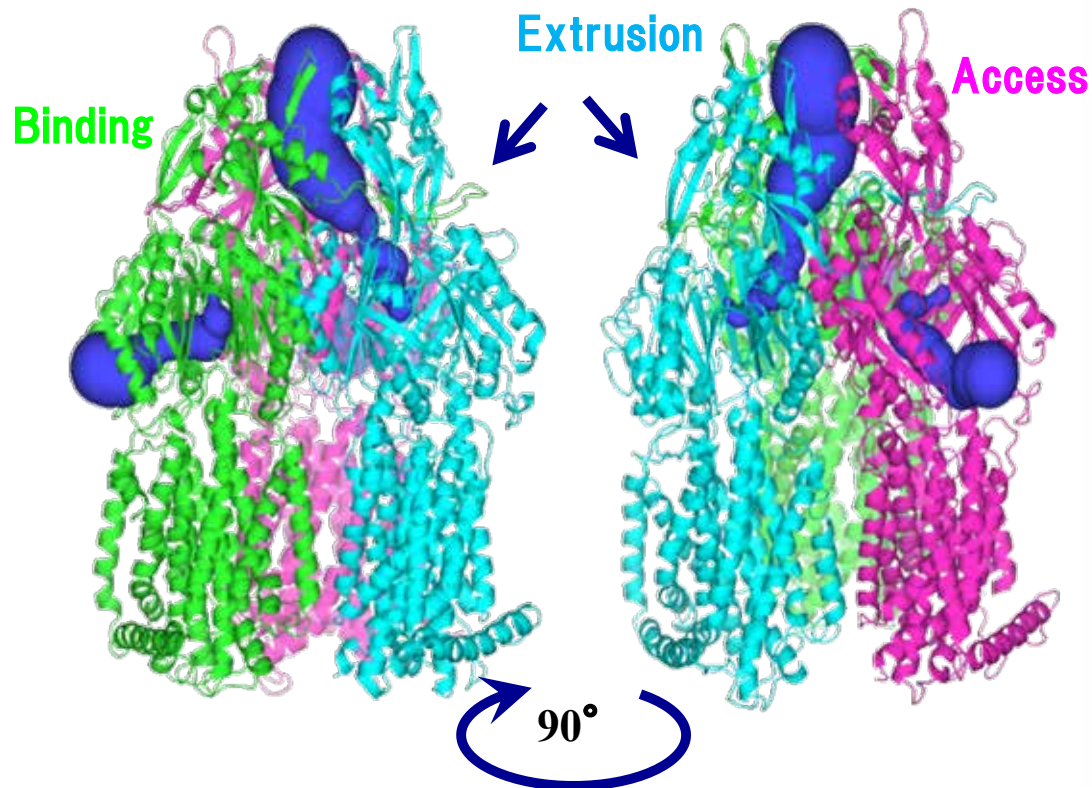


# 多剤排出トランスポーターAcrB

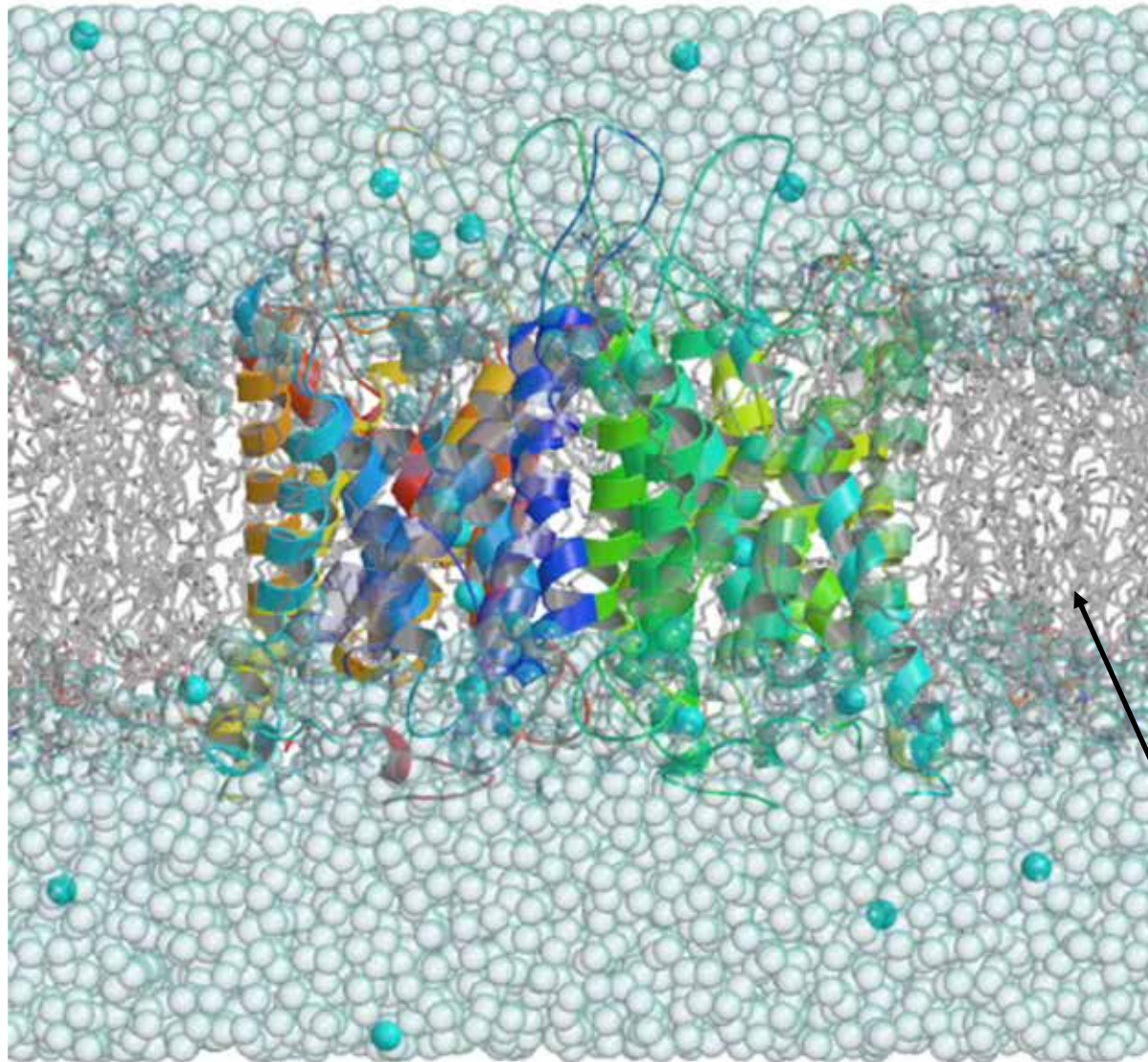


順番に状態が入れ替わることで、薬剤を取り込み、排出する

S. Murakami, *PNE*, 52 (2007), 406-414



# 膜タンパク質：水やイオンの動き（透過）



生体膜に埋もれている  
タンパク質もある

膜蛋白質の機能：  
膜内外の物質輸送

アクアポリン：  
水を輸送するタンパク質

水やイオンの動きが重要

生体膜

by 橋戸公則

アクアポリンの水の透過の分子動力学シミュレーション

# 生体分子の機能： 何かが動く

	動くもの	機能	シミュレーション手法
小 	電子	電子移動, 光励起	電子状態計算 (QM)
	プロトン	プロトン移動, プロトン化	QM, 全原子MD
	原子	構造変化など	全原子MD
	低分子	リガンド結合, 膜輸送	全原子MD
	側鎖	分子 (低分子, 高分子) 結合	全原子MD
	ドメイン	構造変化, 分子モーター	全原子, 疎視化MD
	サブユニット	超分子システム	全原子, 疎視化MD
	蛋白質全体	多蛋白質システム	疎視化MD
	分子濃度	細胞機能	システム生物学
	大 	細胞	血流
組織		臓器運動	流体力学, 構造力学

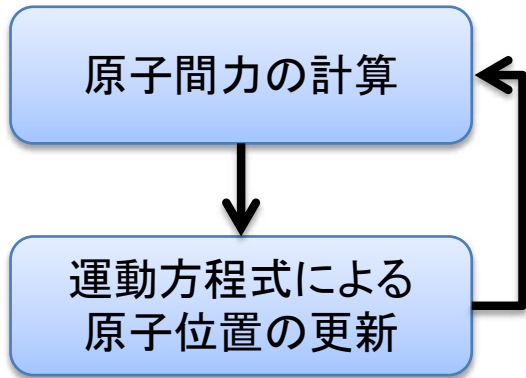
必要に応じて見るスケールを変えることが重要

# 分子動力学シミュレーションとは

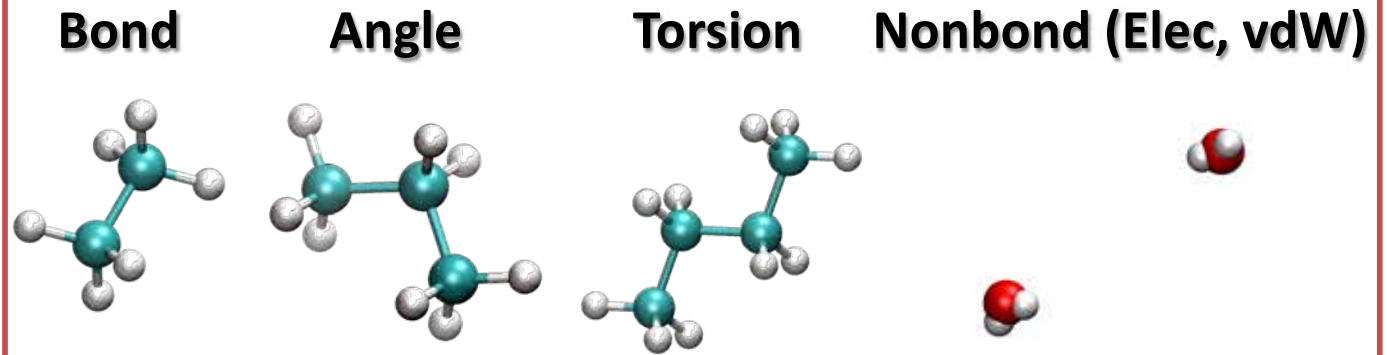
—基本アルゴリズム、力場(force field)—

# 分子動力学(MD)シミュレーション

## MDの基本アルゴリズム



## MDの力場ポテンシャル関数



初のタンパク質MDを行ったKarplusらが  
2013年ノーベル化学賞を受賞

## The Nobel Prize in Chemistry 2013



Photo: A. Mahmoud  
Martin Karplus

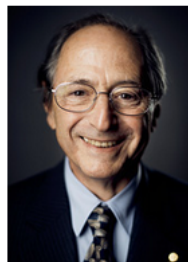


Photo: A. Mahmoud  
Michael Levitt



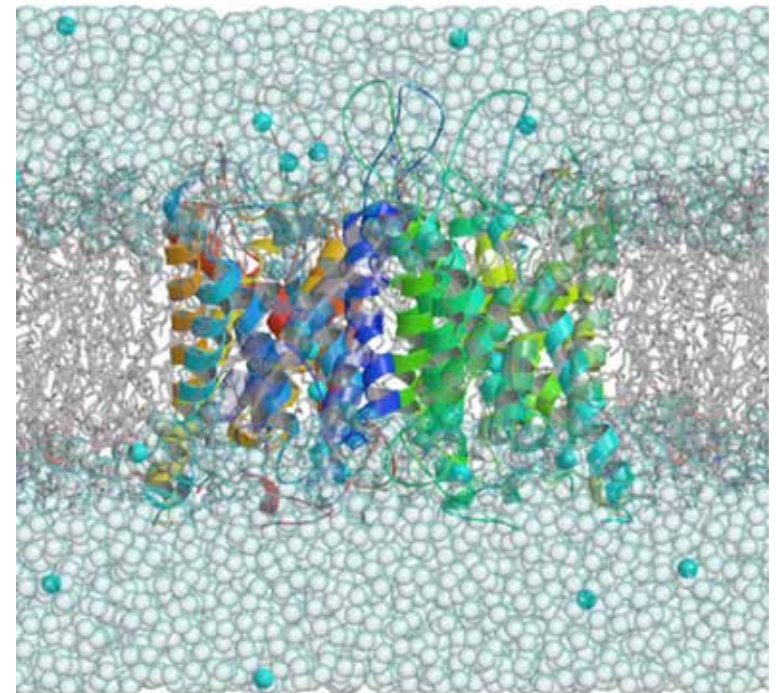
Photo: A. Mahmoud  
Arieh Warshel

(<http://www.nobelprize.org/>)

## アクアポリンの 生体膜中でのMD

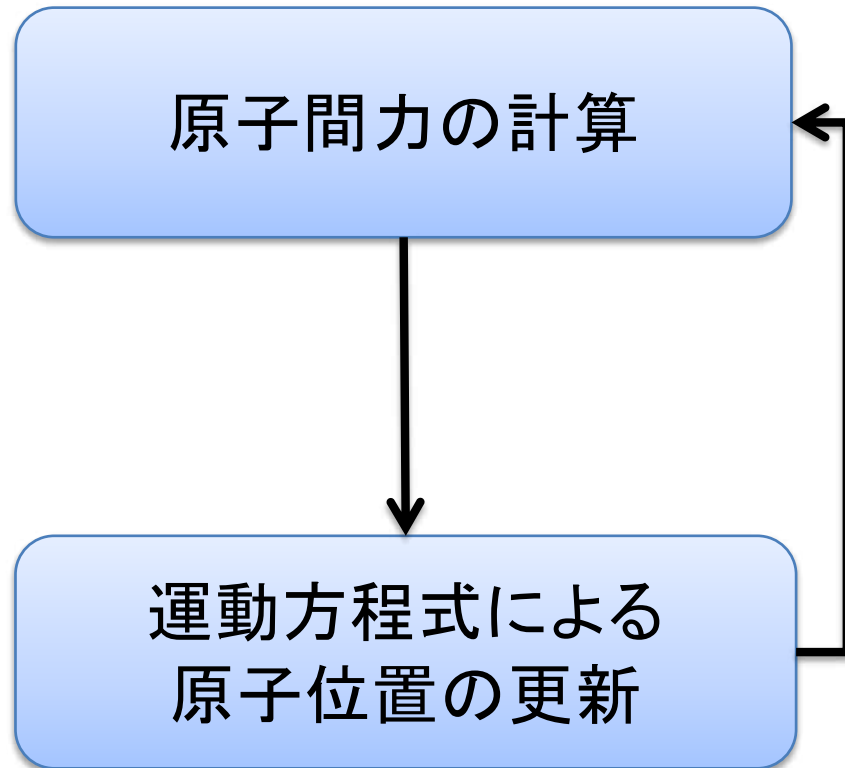
- ✓ 全原子数~16万
- ✓ 数千万~数十億  
ステップの計算
- ✓ スパコンが必要

Hashido, Ikeguchi, Kidera,  
*FEBS. Lett.*, 579, 5549, 2005  
Hashido, Kidera, Ikeguchi,  
*Biophys. J.*, 93, 373, 2007





# 分子動力学シミュレーションの基本アルゴリズム

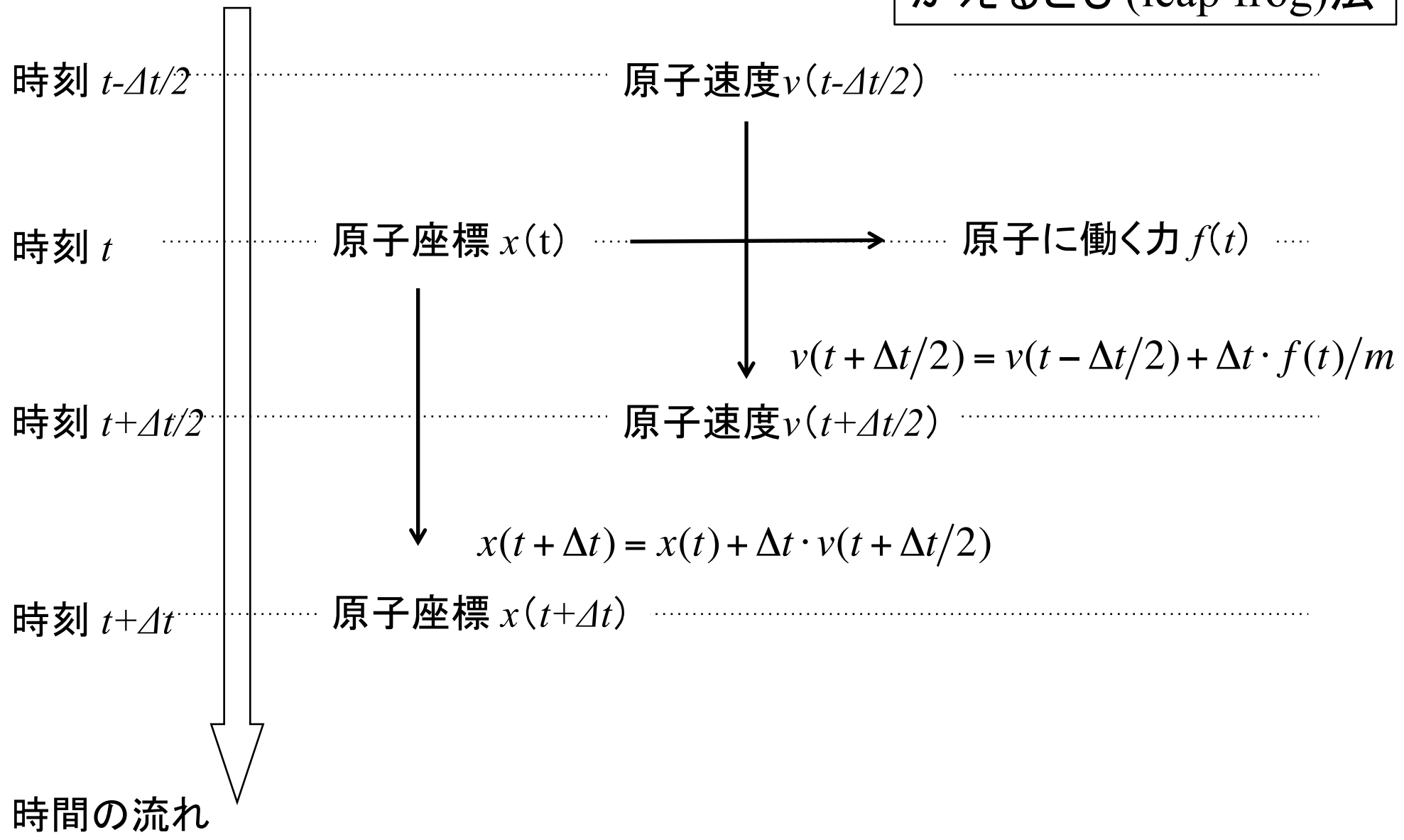


- ✓ 全原子MDでは、刻み幅は  
1~2 fs ( $10^{-15}$ s) 程度
- ✓ 1ステップ1秒、計算にかかるとすると、  
一日に、86,400ステップ=86 ps  
しか計算できない！
- ✓ 1ステップ1ミリ秒で計算できると、  
一日に、86,400,000ステップ=86 ns
- ✓ この速度でも1マイクロ秒のMD計算に  
12日くらいかかる

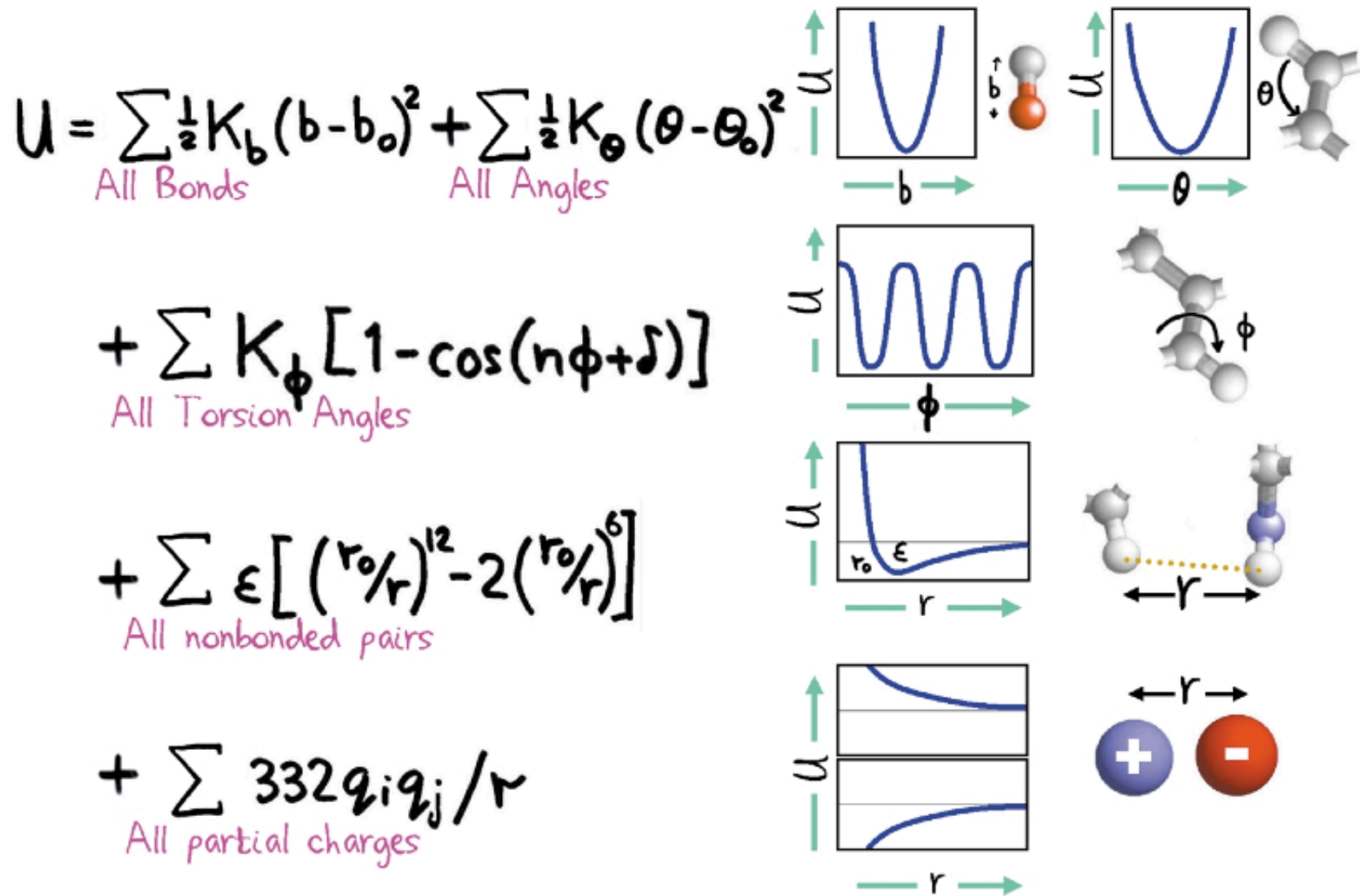
生体分子の動きを扱うには、高速な計算が必須！

# 分子動力学: 力による座標位置の更新(時間発展)

かえるとび(Leap Frog)法



# 力場 (Force Field) とは



1969-1977くらいに、誕生。シーケンス解析も同じ頃に生まれる

M. Levitt, The birth of computational structural biology, Nature Struct. Biol. 8, 392, (2001)

## 力場とMDソフトウェア

- 力場(Force Field)とは、ポテンシャル関数のパラメータ集
- それぞれの力場には、作成法のポリシーがある
- それぞれの力場は、それを開発したMDソフトウェアとセットであったが、最近ではMDソフトウェアだけ開発し、力場は従来のものであるものを利用する例も多い
- 基本は、固定電荷の場合が多いが、誘導電荷を含める力場もある

# 相互作用(原子に働く力)の計算法

## タンパク質、核酸用の力場 (force field)

AMBER (Kollman), CHARMM (Karplus), GROMOS (Berendsen), OPLS (Jorgensen), etc.

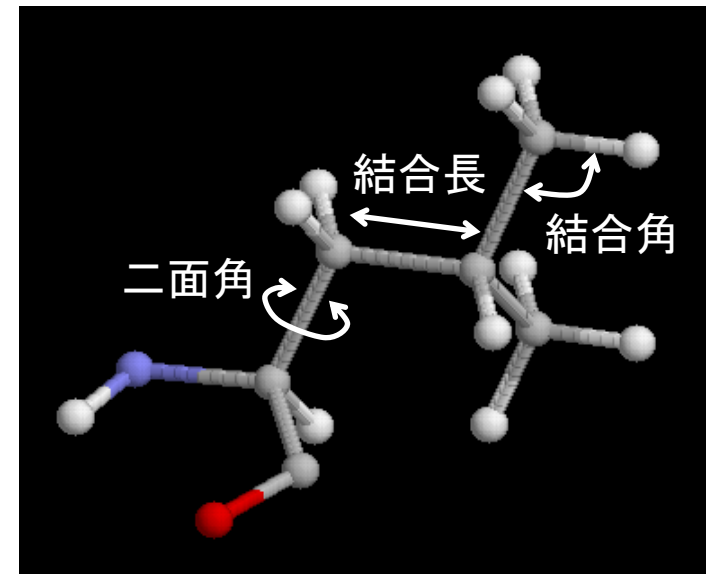
### 共有結合に関するエネルギー項

結合長, 結合角, 二面角(ねじれ角)

### 非共有結合に関するエネルギー項

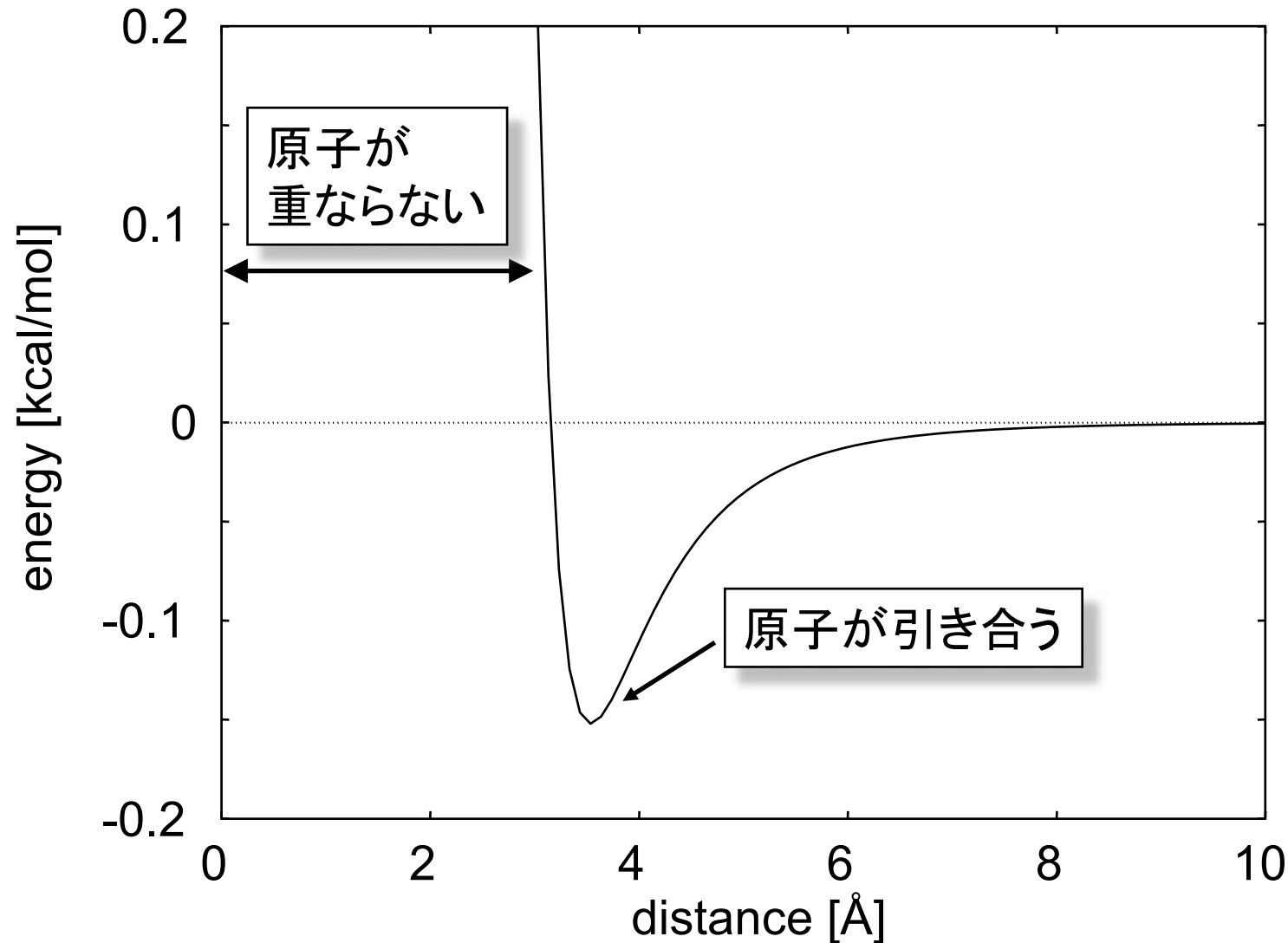
静電相互作用 (水素結合)

ファンデルワールス相互作用



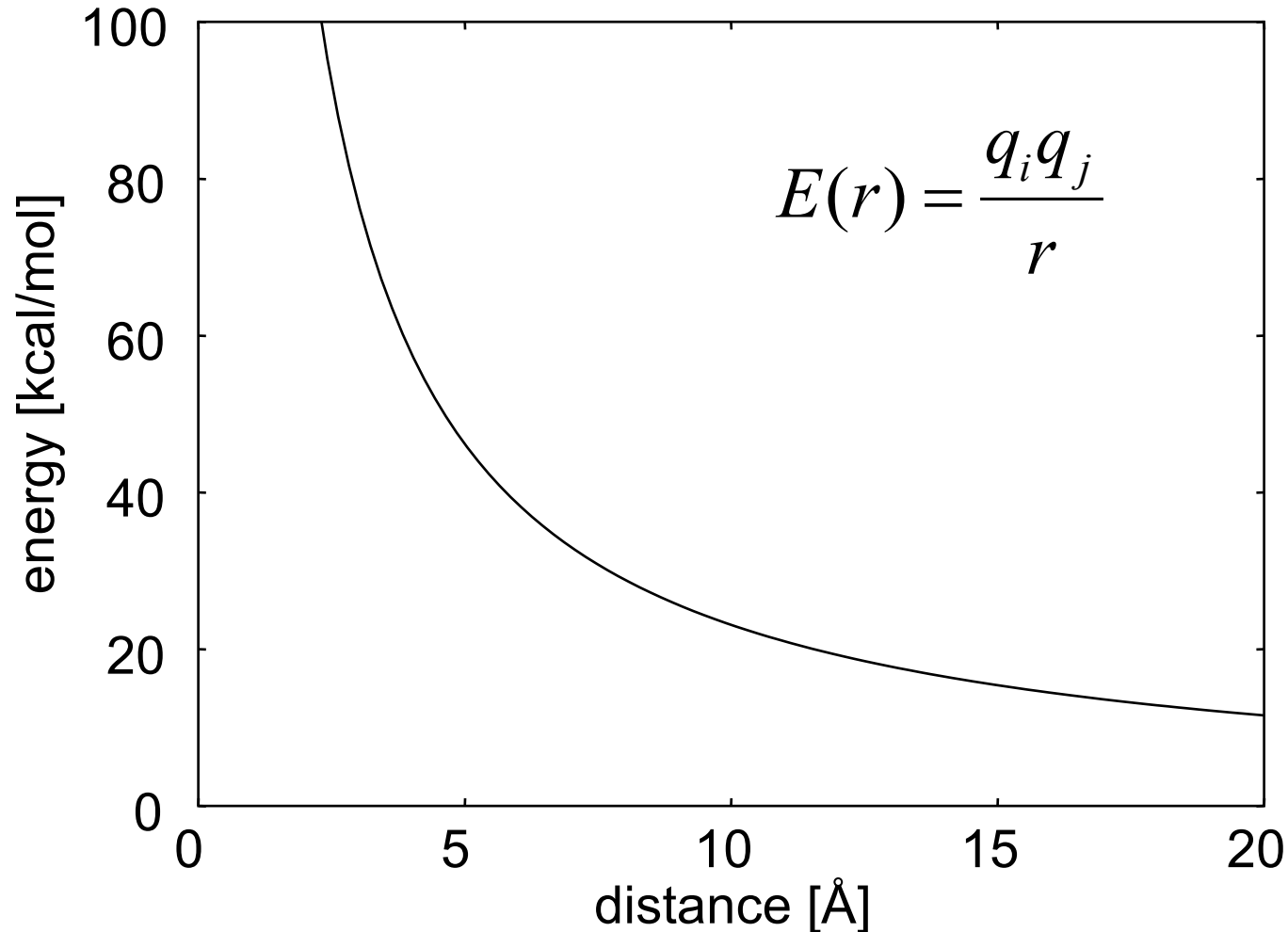
パラメータは、低分子の分子軌道法、実験データに基づいて決定

# 力場： ファンデルワールス相互作用



水の酸素間のファンデルワールス相互作用  
近距離で，減衰

# 力場： 静電相互作用



水の酸素間のクーロンポテンシャル

クーロンポテンシャルは、長距離まで減衰しないので途中で省略できない。

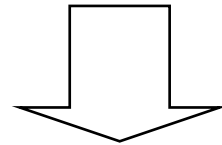
# 力場: 静電相互作用

- 静電相互作用(クーロンポテンシャル)は、長距離まで減衰しないので、途中で省略できない
- 特殊な計算アルゴリズムを用いる必要あり
- Ewald法
  - 近距離と遠距離の相互作用に分割
  - 近距離: 直接計算、遠距離: フーリエ変換により計算
  - FFTを用いるParticle Mesh Ewald (PME)が有名
- 多重極子展開法
  - 近距離: 直接計算、遠距離: 多重極子展開により計算
  - 階層的に多重極子を構築して、効率的に計算
  - 高速多重極子法 (Fast Multipole Method; FMM) など

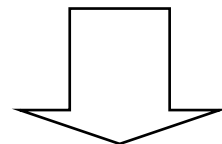


# 分子シミュレーション研究の流れ

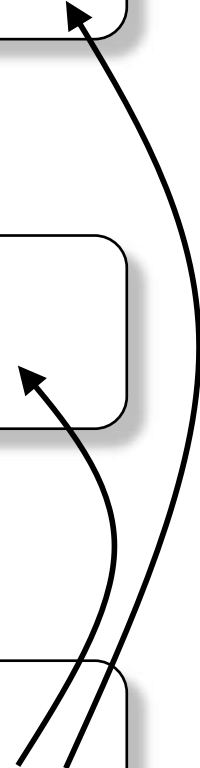
システムのセットアップ  
(欠損部位のモデリング, 水素の追加, 水・イオン・膜の配置)



分子シミュレーションの実行  
(スーパーコンピュータ/並列コンピュータの利用)



計算結果の解析  
(目的に応じ, 様々な解析法がある)



# 分子動力学シミュレーションの解析・応用

# MDで解析できること(例)

- 立体構造のゆらぎを観る
  - 蛋白質のどこが柔らかく、どこが堅いか？
- 運動の相関を観る
  - 蛋白質のどこが連動して運動しているか？
- 相互作用を観る
  - リガンドとの相互作用は、どこが強いのか？
- 熱力学量を得る
  - 結合自由エネルギー、エンタルピー、エントロピーを得る
- 立体構造変化を観る
  - どのように、蛋白質は立体構造変化するのか？
- 実験結果と一致する構造を得る
  - NMRやSAXSなどの実験結果と整合性を検討

# MDで解析できること(例)

- 立体構造のゆらぎを観る
  - 蛋白質のどこが柔らかく、どこが堅いか？

# MDシミュレーションの解析法: RMSD, RMSF

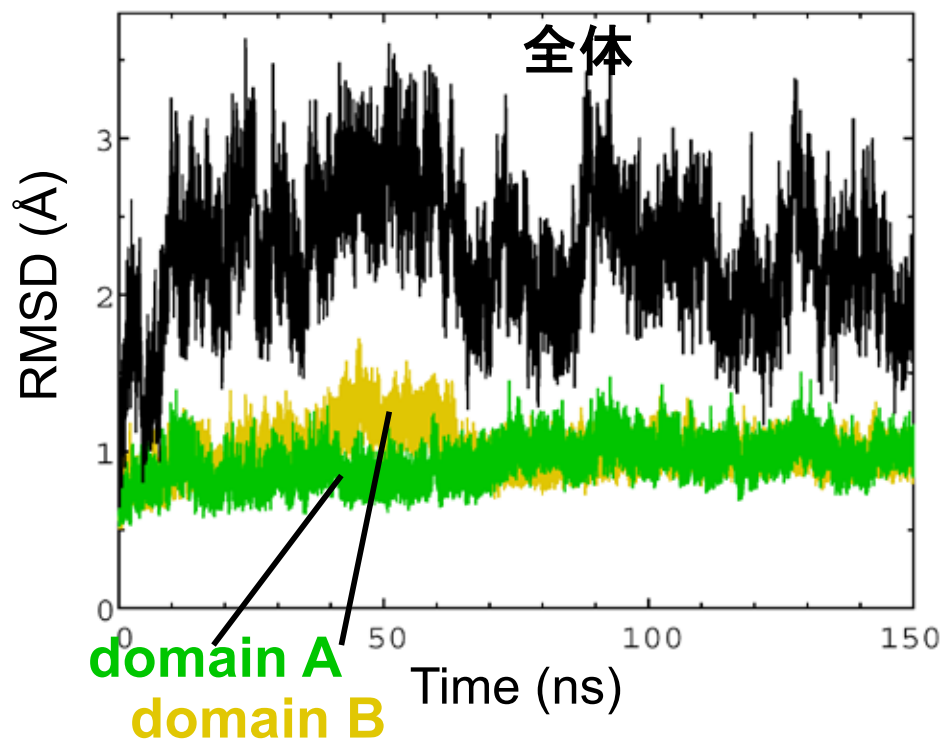
## Root Mean Square Deviation (RMSD)

- ✓ 参照構造からのずれを観測
- ✓ 時間の関数
- ✓ MDの収束具合を見るのにも利用
- ✓ ドメイン運動している場合:  
全体のRMSDは比較的大きくなる  
各ドメインRMSDは小さい

$$\text{RMSD}(t) = \sqrt{\frac{(\sum_i x_i(t) - x_{\text{ref},i})^2}{N}}$$

# MDシミュレーションの解析法: RMSD

(RMSD from crystal structure)

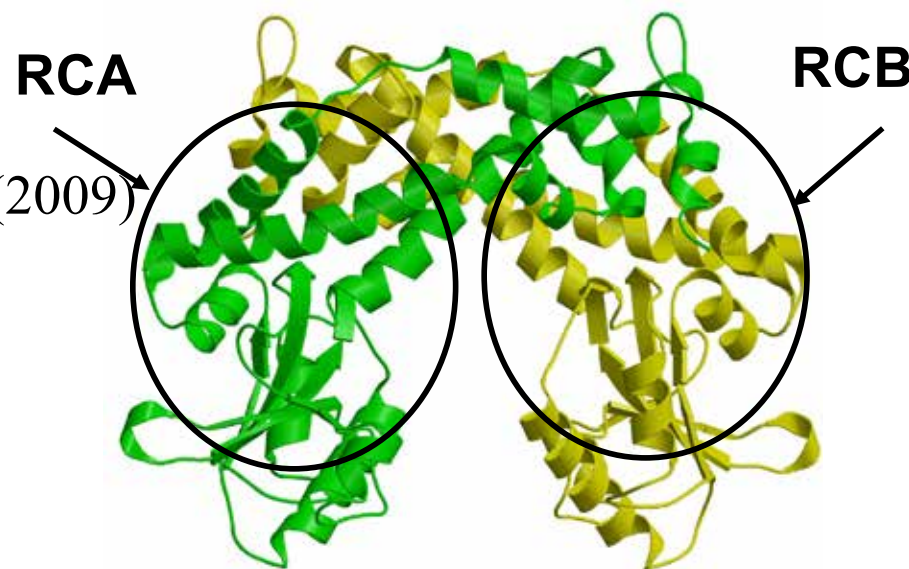


Root Mean Square Deviation (RMSD)

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{(\sum_i \mathbf{x}_i - \mathbf{x}_{\text{ref}i})^2}{N}}$$

- ✓ 参照構造からのずれを観測
- ✓ MDの収束具合を見るのにも利用
- ✓ ドメイン運動している場合:  
全体のRMSDは比較的大きくなる  
各ドメインRMSDは小さい

Oroguchi, MI et al., Biophys. J., 96, 2808 (2009)



# MDシミュレーションの解析法: RMSD, RMSF

## Root Mean Square Deviation (RMSD)

- ✓ 参照構造からのずれを観測
- ✓ 時間の関数
- ✓ MDの収束具合を見るのにも利用
- ✓ ドメイン運動している場合:  
全体のRMSDは比較的大きくなる  
各ドメインRMSDは小さい

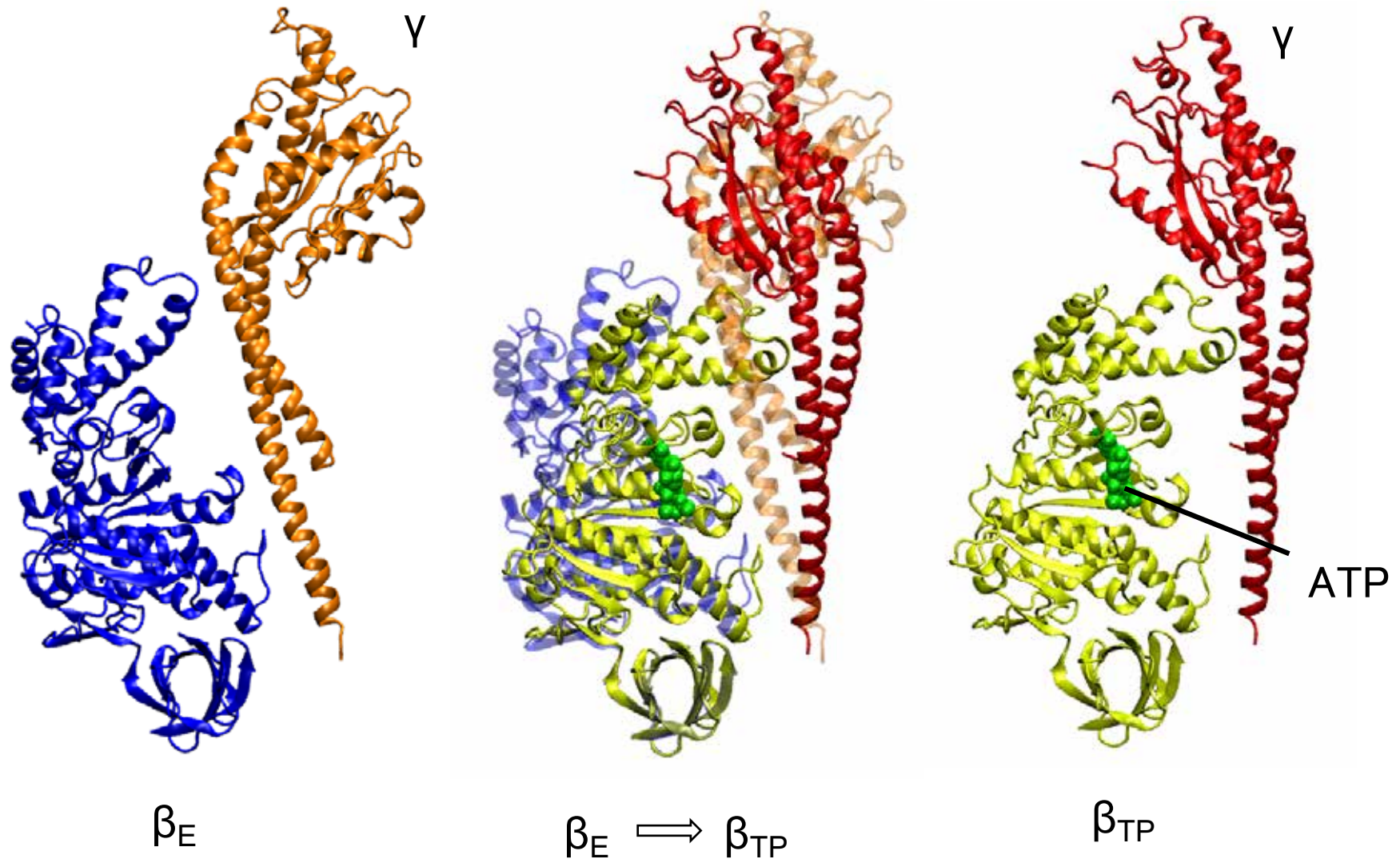
$$\text{RMSD}(t) = \sqrt{\frac{(\sum_i x_i(t) - x_{\text{ref},i})^2}{N}}$$

## Root Mean Square Fluctuation (RMSF)

- ✓ 平均構造からのずれ(標準偏差)
- ✓ 原子番号・残基番号の関数
- ✓ 揺らいでいる箇所、固い箇所を判別
- ✓ 2次構造部位は揺らぎが小さい
- ✓ ループ部位は揺らぎが大きい

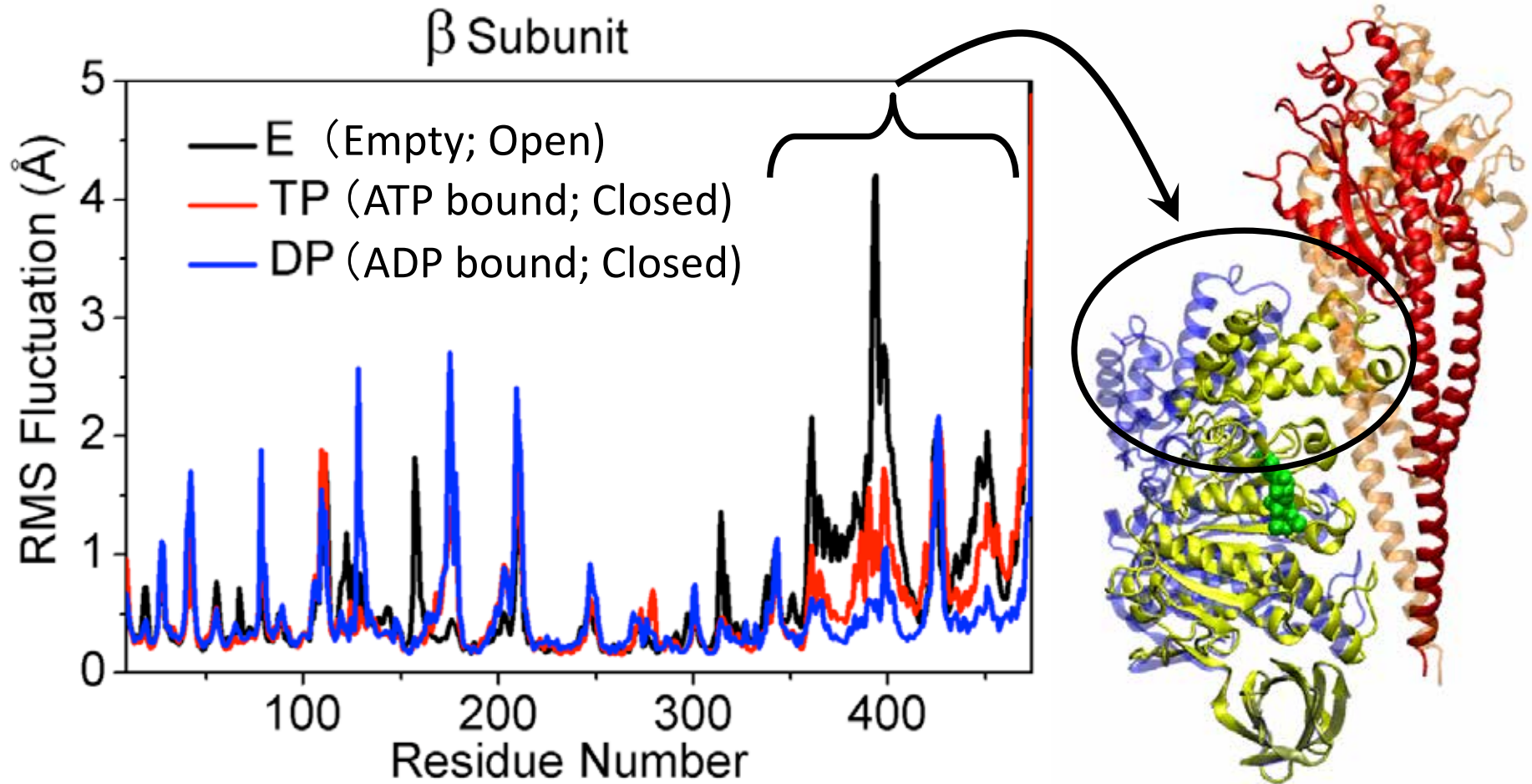
$$\text{RMSF}(i) = \sqrt{\frac{(\sum_t x_i(t) - x_{\text{ave},i})^2}{T}}$$

# Conformational Changes of $\beta$ subunit upon ATP binding

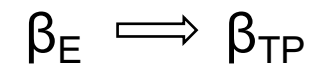




# Protein Fluctuation (RMSF)



- ✓ Fluctuation of C-terminal domain:  $\beta_E > \beta_{TP} > \beta_{DP}$
- ✓ Despite fairly similar conformations of  $\beta_{TP}$  and  $\beta_{DP}$ , fluctuations of C-terminal domain are different.



# MDで解析できること(例)

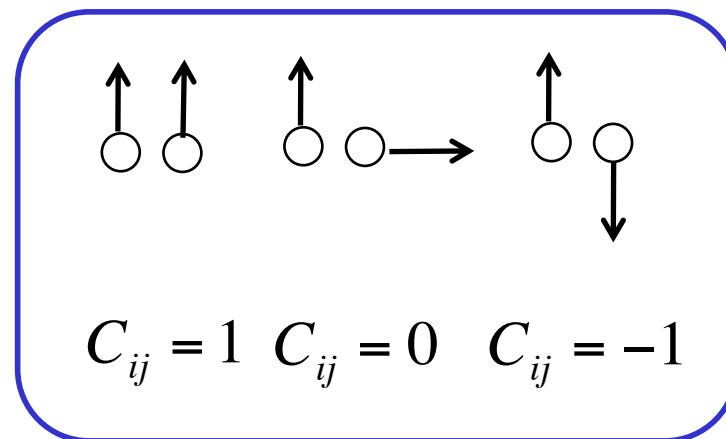
- 立体構造のゆらぎを観る
  - 蛋白質のどこが柔らかく、どこが堅いか？
- 運動の相関を観る
  - 蛋白質のどこが連動して運動しているか？

# MDシミュレーションの解析法: 相関行列, PCA

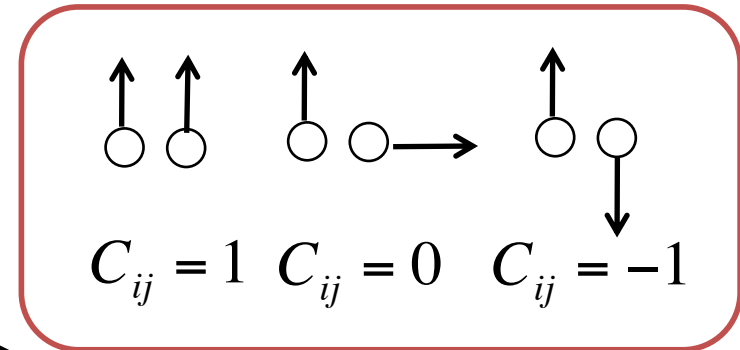
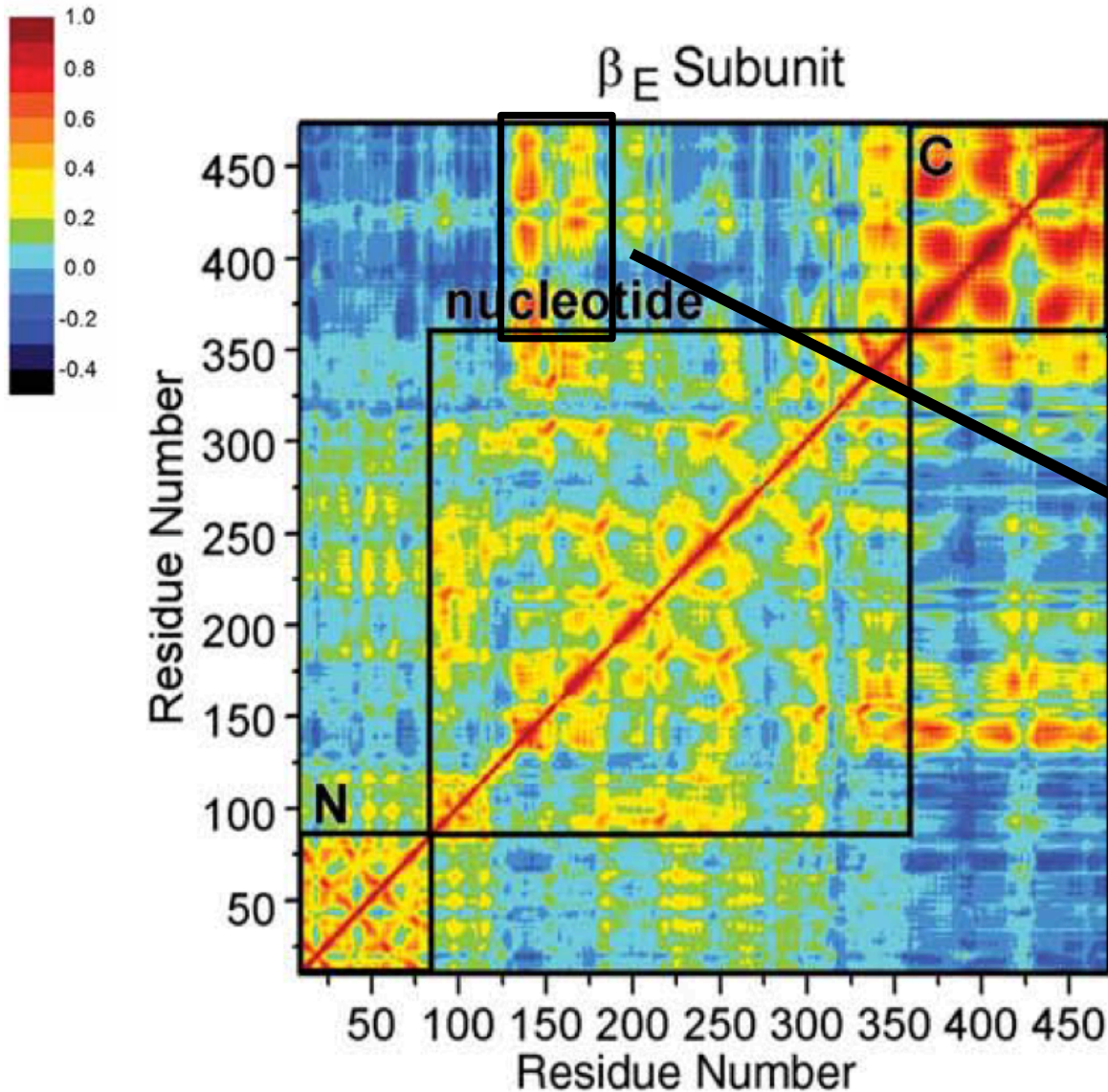
## Correlation Matrix (相関行列)

- ✓ 運動相関の度合
- ✓ 一緒に動いている箇所を判別
- ✓ 動的ドメインがわかる

$$C_{ij} = \frac{\langle \Delta \mathbf{r}_i \cdot \Delta \mathbf{r}_j \rangle}{\sqrt{\langle \Delta \mathbf{r}_i^2 \rangle \langle \Delta \mathbf{r}_j^2 \rangle}}$$



# Correlated Motion in Protein



# MDシミュレーションの解析法: 相関行列, PCA

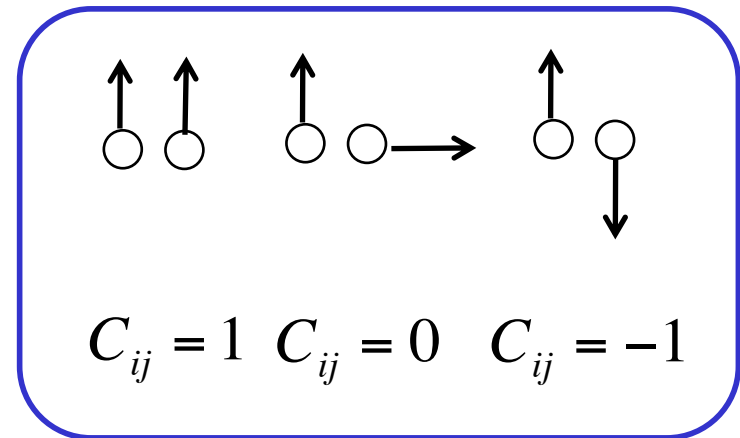
## Correlation Matrix (相関行列)

- ✓ 運動相関の度合
- ✓ 一緒に動いている箇所を判別
- ✓ 動的ドメインがわかる

$$C_{ij} = \frac{\langle \Delta \mathbf{r}_i \cdot \Delta \mathbf{r}_j \rangle}{\sqrt{\langle \Delta \mathbf{r}_i^2 \rangle \langle \Delta \mathbf{r}_j^2 \rangle}}$$

## Principal Component Analysis (PCA) (主成分解析)

- ✓ 集団的運動を抽出
- ✓ 運動を主成分に分解
- ✓ 履歴を主成分方向へ射影することで運動の大まかな遷移がわかる



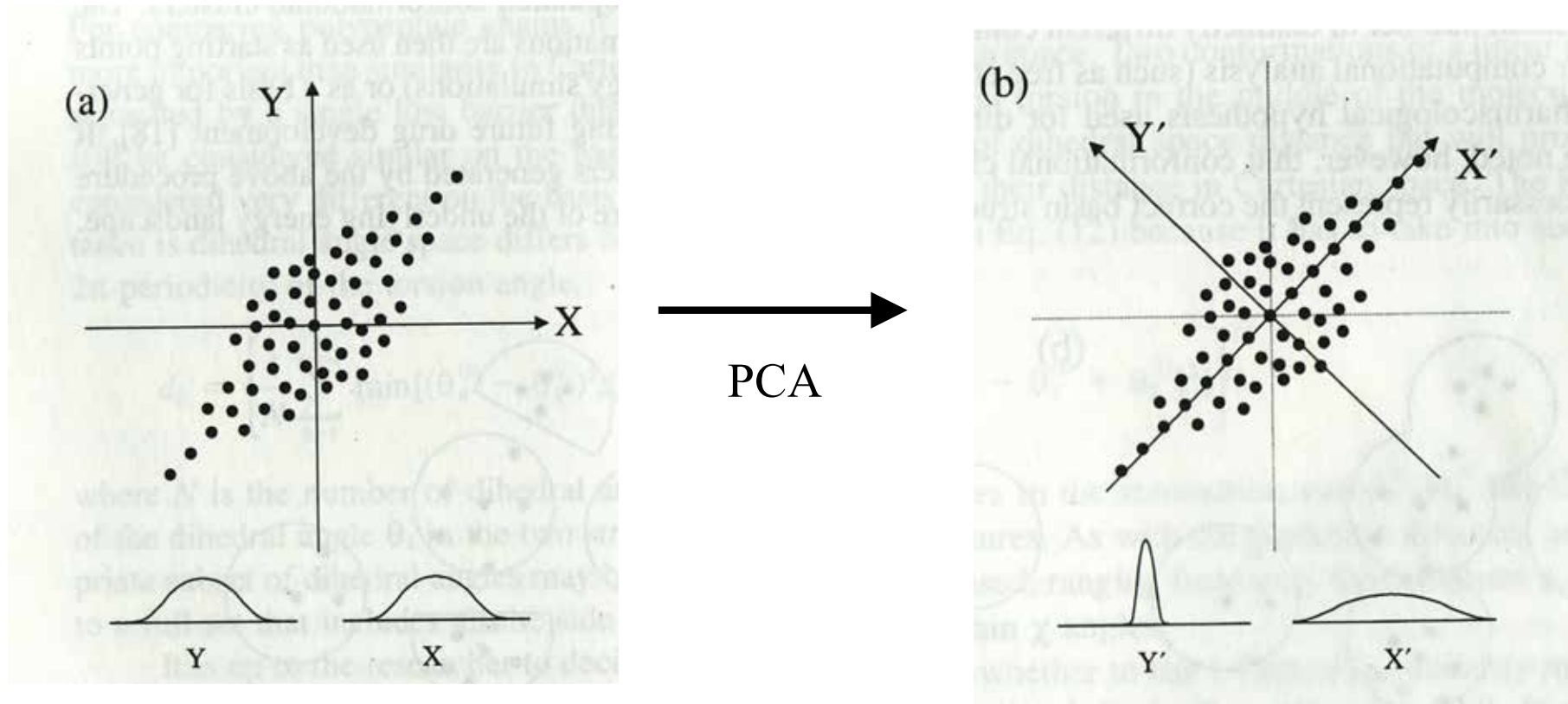
分散共分散行列を対角化

$$\langle \Delta x_i \Delta x_j \rangle$$

$i = 1 \dots 3N$

# MDシミュレーションの解析法: PCA

## 主成分解析 Principal Component Analysis (PCA)

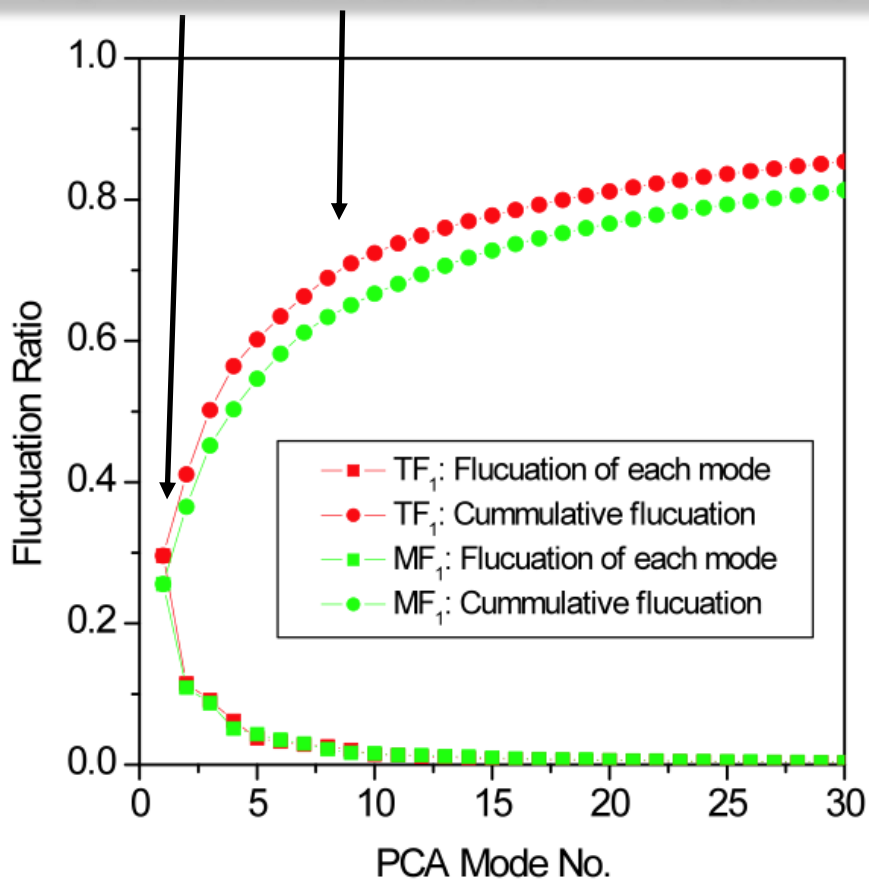


- ✓ PCAでは、大きな揺らぎ方向を抽出
- ✓ 原子の集団運動を得ることができる。

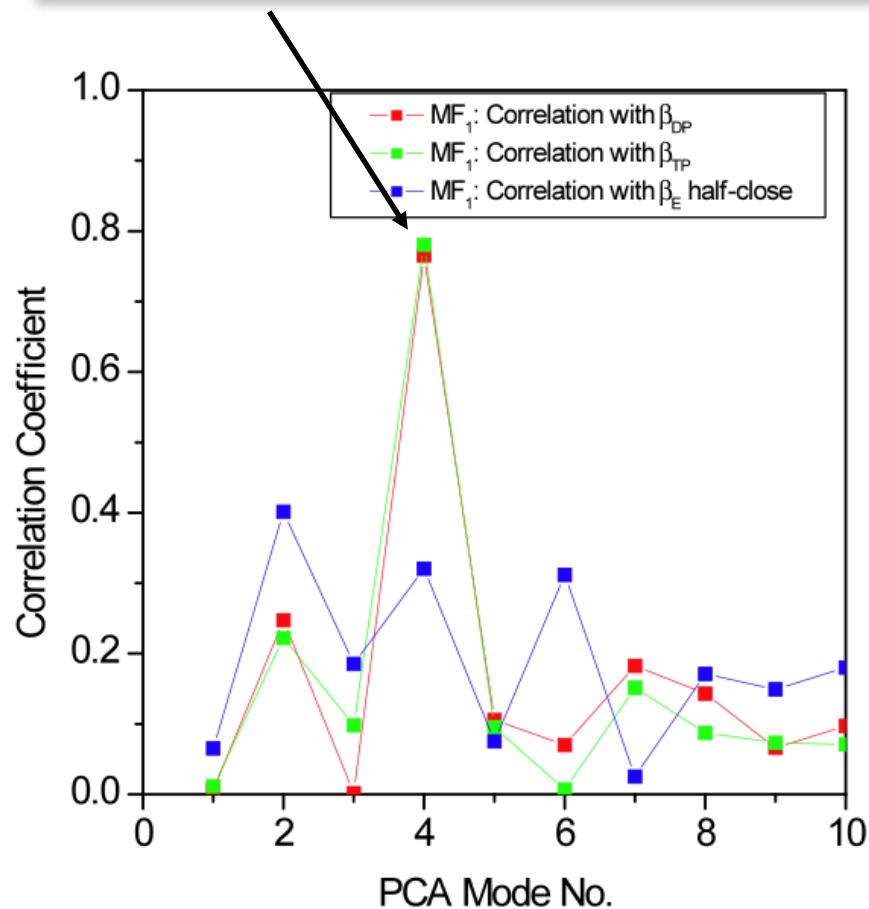
Computational Biochemistry and Biophysics, Becker et al. eds., 2001.

# PCA: $F_1$ -ATPase $\beta$ サブユニット(単体)

- ✓ Top mode は、全体揺らぎの 30 % を占める
- ✓ Top ten modes は、全体揺らぎの 70 % を占める



- ✓ 4番目のモードは ATP結合時の構造変化と良い相関を示す

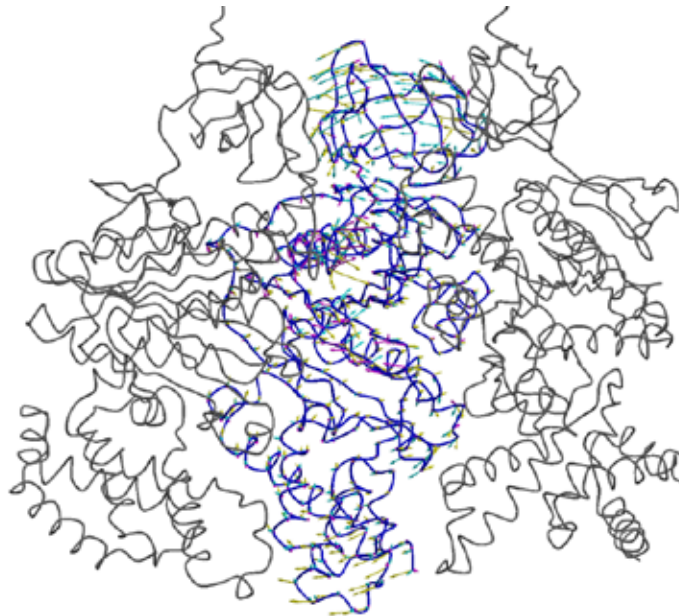
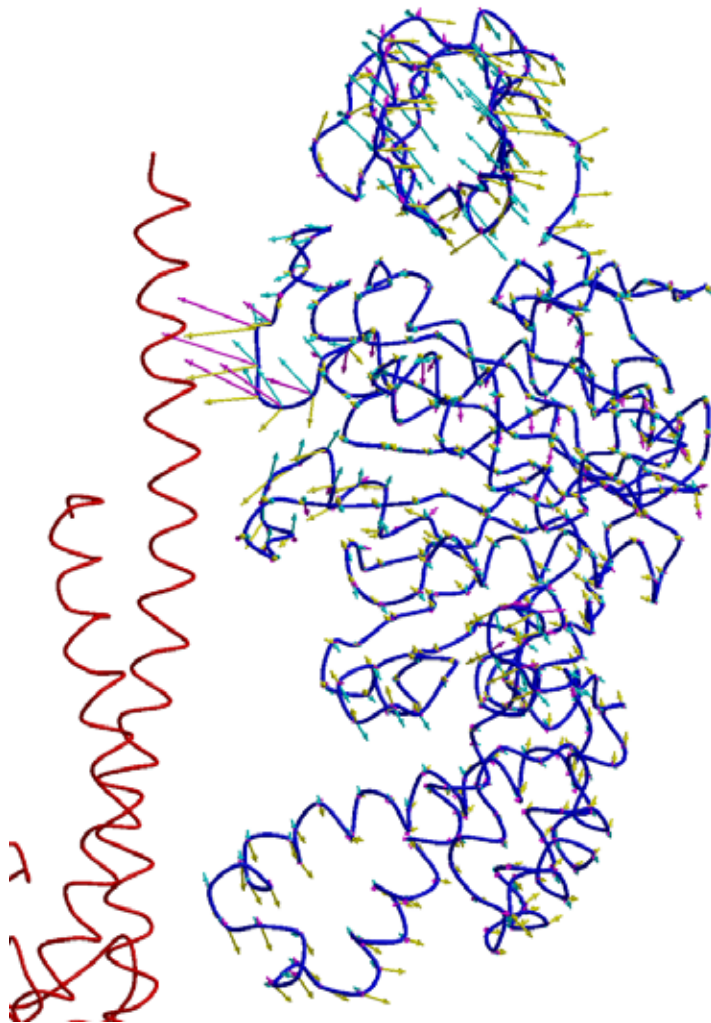


蛋白質は、非常に大きな自由度を持つが、揺らぎで見ると、異方性が強く、限られた方向にのみ、揺らいでいる傾向がある。

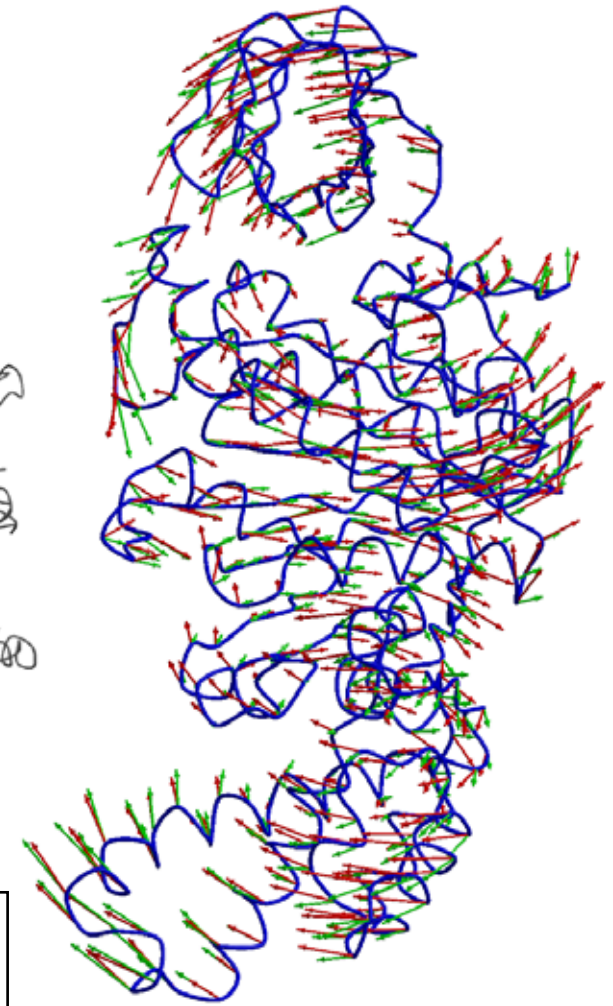
# Principal Component Analysis: Mode 1-4

✓ Relaxation from interactions with adjacent subunits

Mode 1: magenta  
Mode 2: yellow  
Mode 3: cyan



Mode 4: green  
 $\beta_E \rightarrow \beta_{DP}$ : red



✓ Intrinsic flexibility is well correlated with structural transition

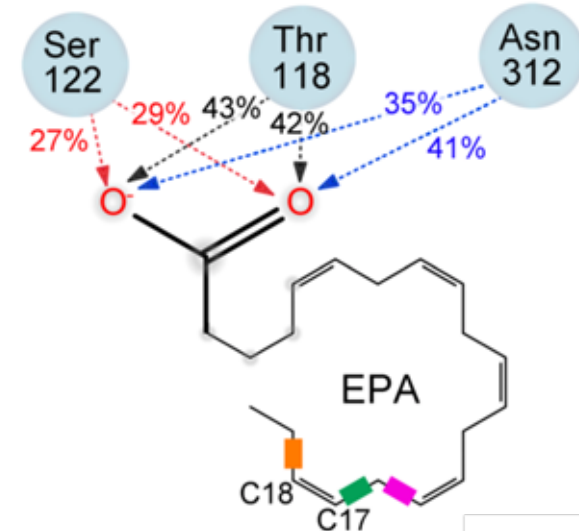
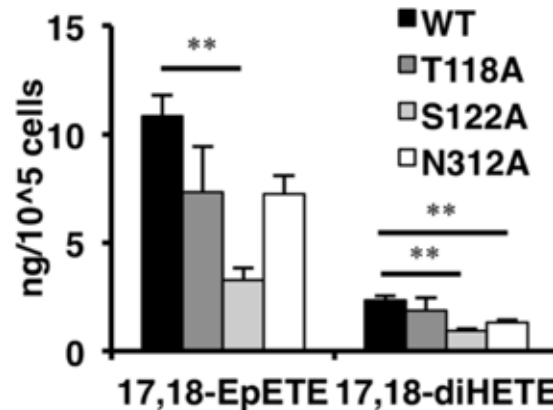
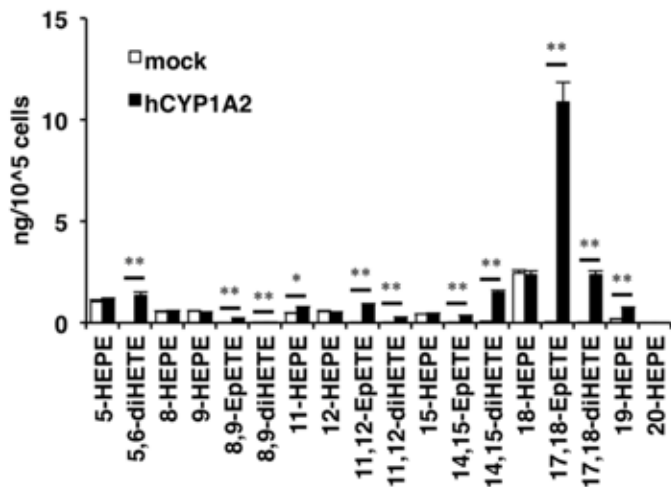
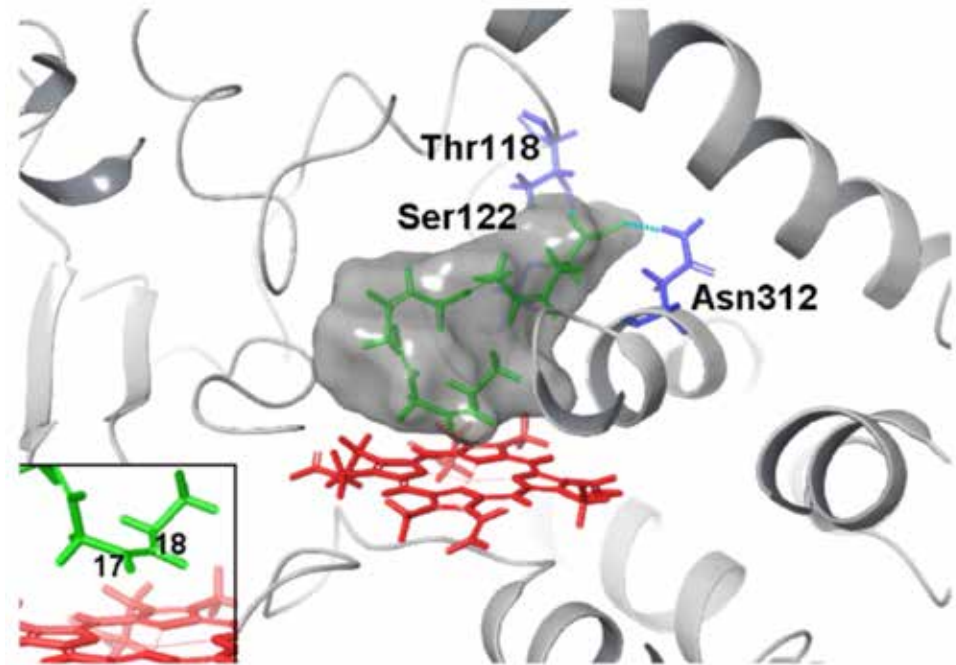
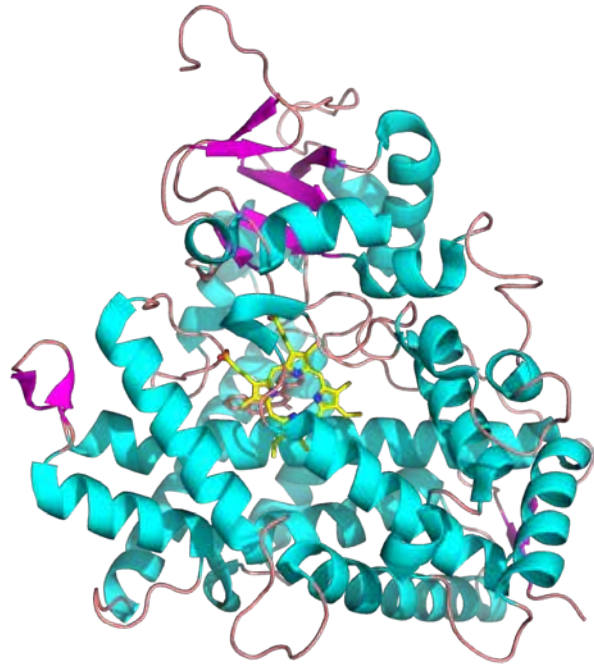


# MDで解析できること(例)

- 立体構造のゆらぎを観る
  - 蛋白質のどこが柔らかく、どこが堅いか？
- 運動の相関を観る
  - 蛋白質のどこが連動して運動しているか？
- 相互作用を観る
  - リガンドとの相互作用は、どこが強いのか？

# Interaction between ligand and protein

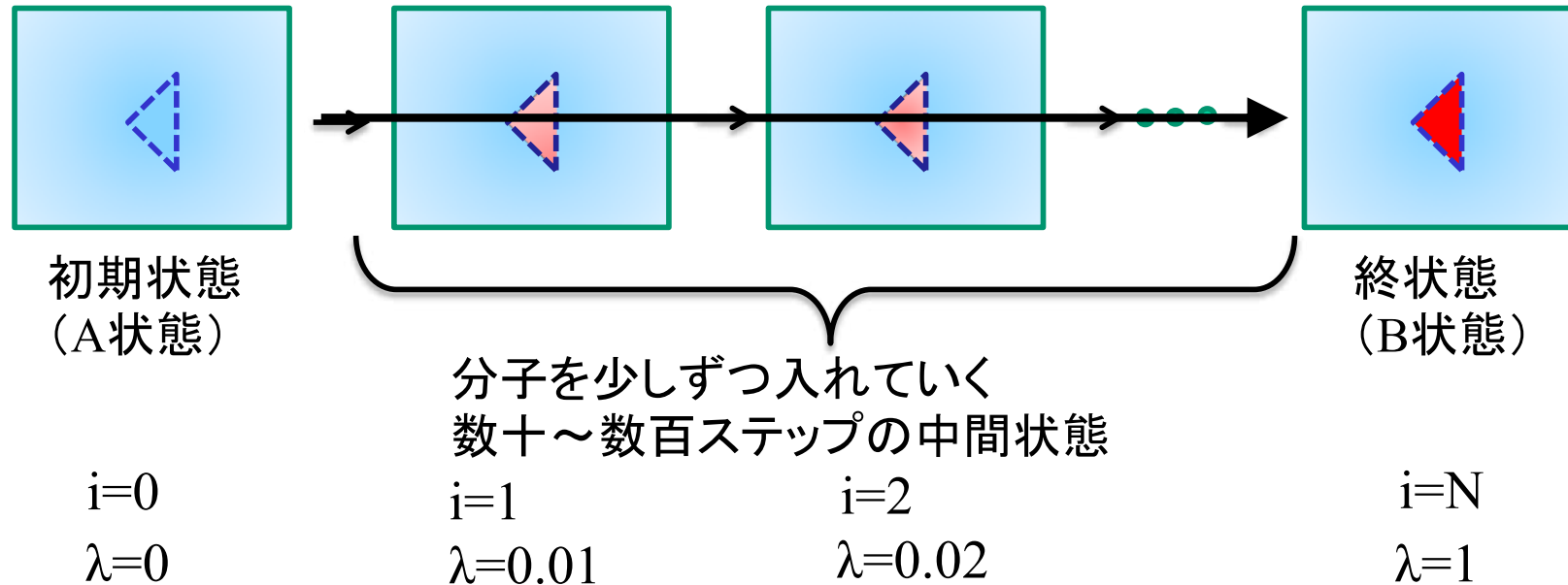
Interaction between CYP1A2 and EPA



# MDで解析できること(例)

- 立体構造のゆらぎを観る
  - 蛋白質のどこが柔らかく、どこが堅いか？
- 運動の相関を観る
  - 蛋白質のどこが連動して運動しているか？
- 相互作用を観る
  - リガンドとの相互作用は、どこが強いのか？
- 熱力学量を得る
  - 結合自由エネルギー、エンタルピー、エントロピーを得る

# MDによる自由エネルギー評価法



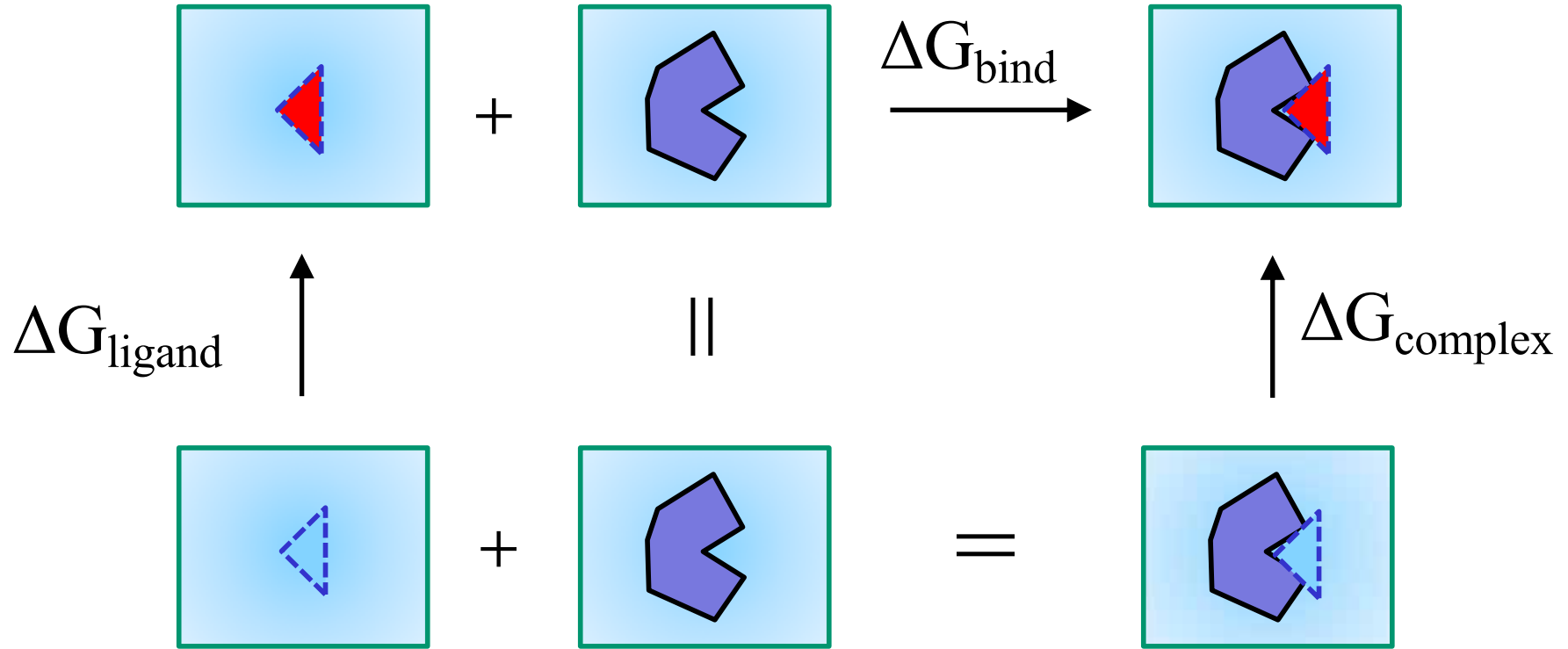
初期(A)状態から終(B)状態に変わるときの自由エネルギー差

$$\Delta G = -k_B T \sum_i^{N-1} \ln \left\langle \exp \left( -\frac{U_{i+1} - U_i}{k_B T} \right) \right\rangle_i \quad \begin{array}{l} \text{自由エネルギー摂動法} \\ \text{Free Energy Perturbation} \end{array}$$

$$= \int_0^1 \left\langle \frac{\partial U}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda \quad \begin{array}{l} \text{熱力学積分法} \\ \text{Thermodynamic Integration} \end{array}$$

この他にもBennett Acceptance Ratio (BAR)など

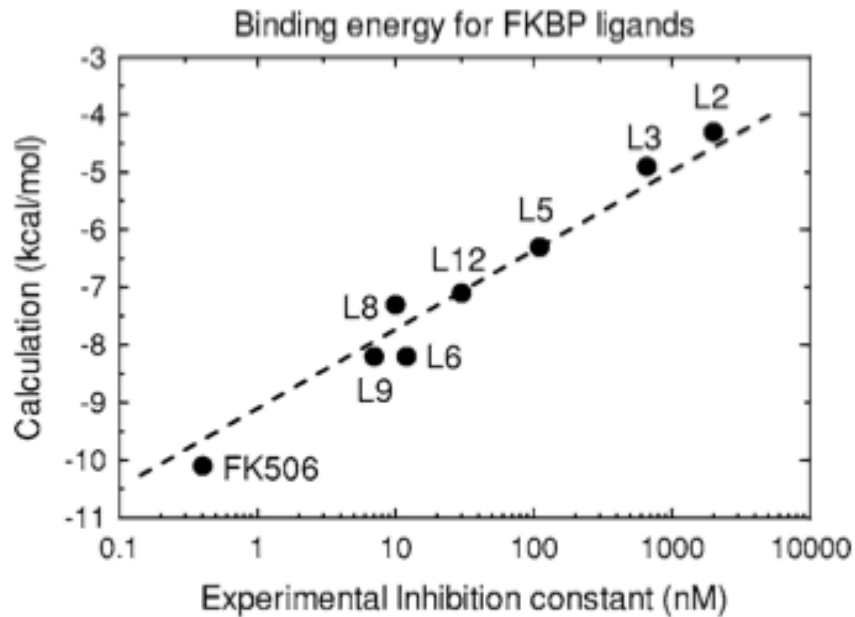
# 熱力学サイクル



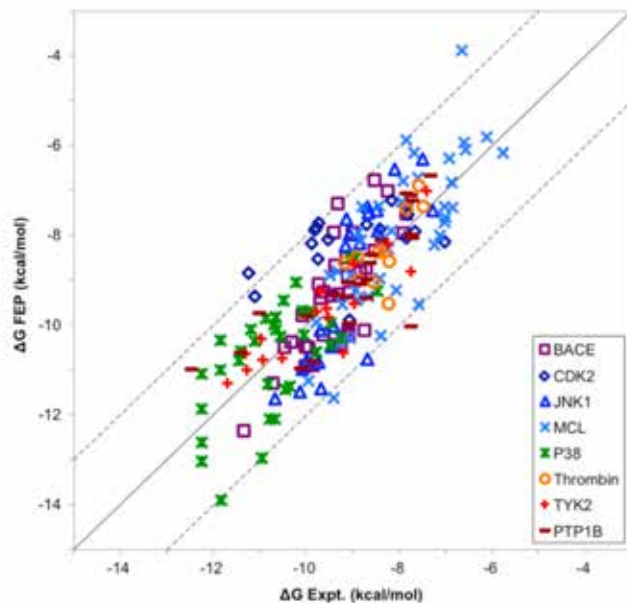
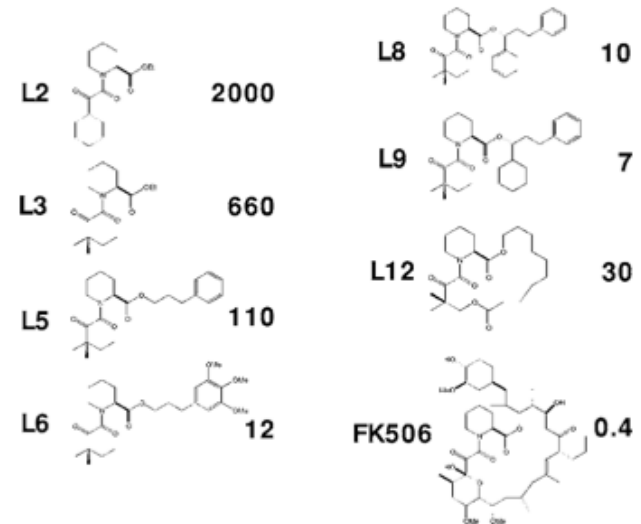
$\Delta G_{\text{complex}}$   $\Delta G_{\text{ligand}}$  MD + FEP, TI, BARなどで計算

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{complex}} - \Delta G_{\text{ligand}}$$

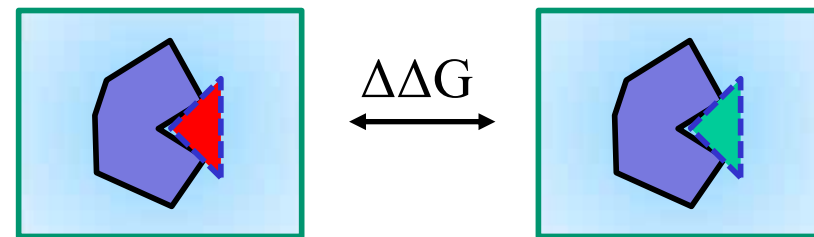
# MDによる結合自由エネルギー評価法



Fujitani et al., JCP, 2005



FEP+法

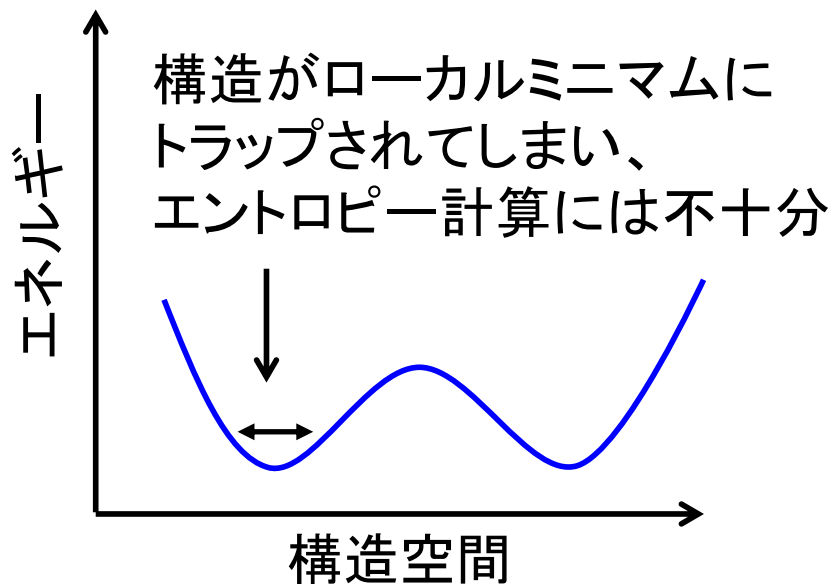


結合自由エネルギーの差  
relative binding free energy  
も同様に計算できる

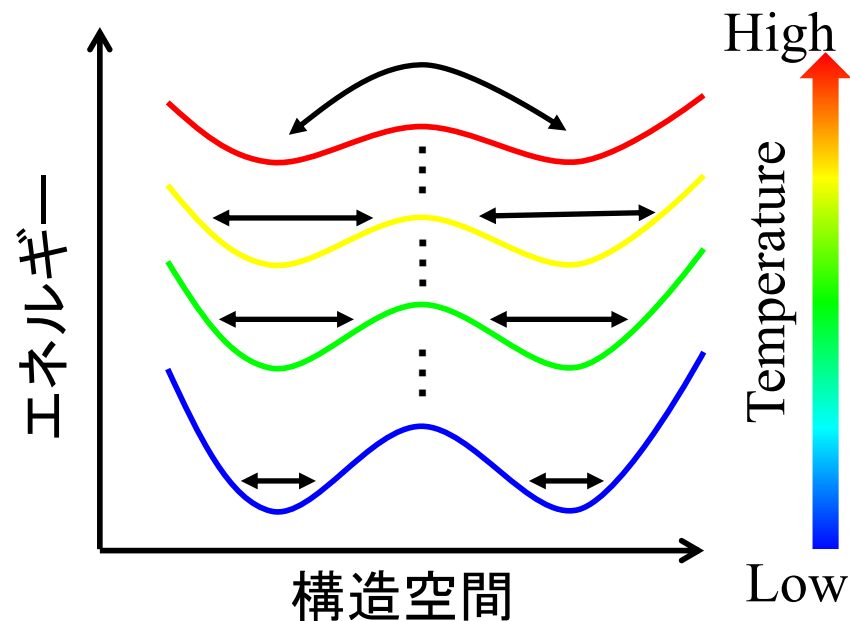
Wang et al. JACS, 2015

# 温度レプリカ交換MD法

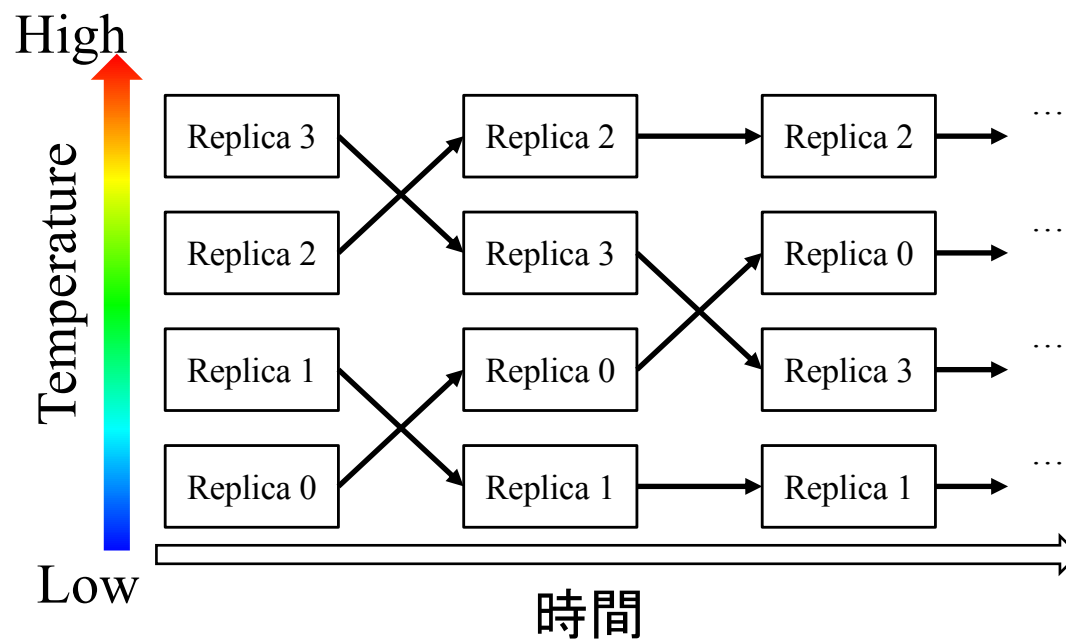
## 通常のMD法



## 温度レプリカ交換MD法

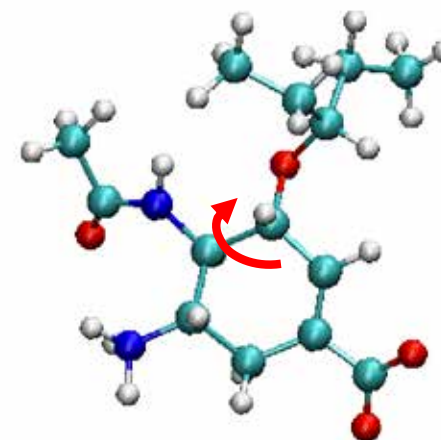
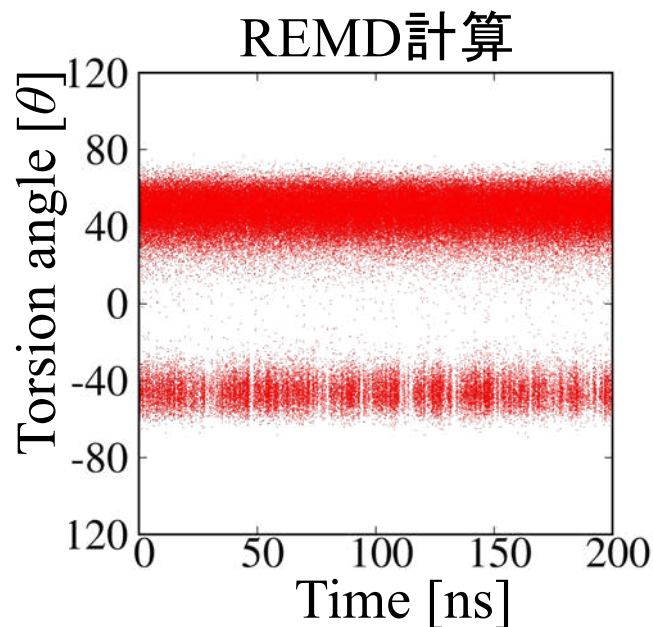
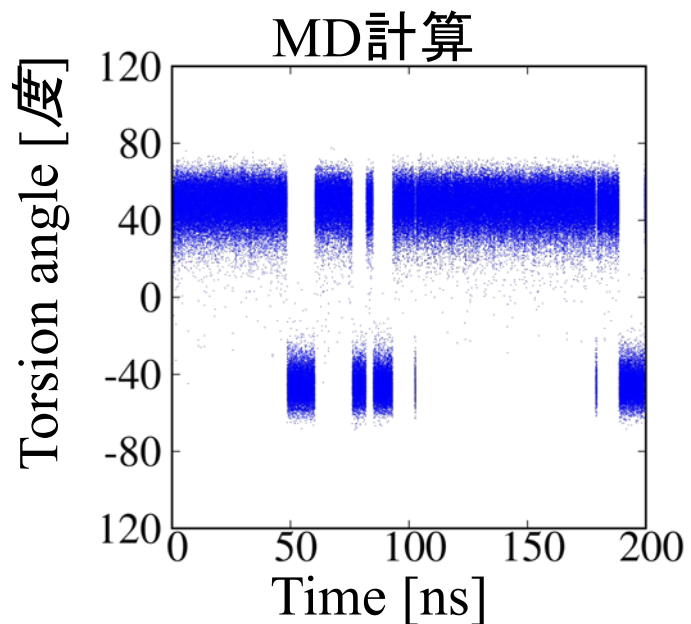


温度レプリカ交換MD法の導入により、幅広い構造サンプリングが可能になる



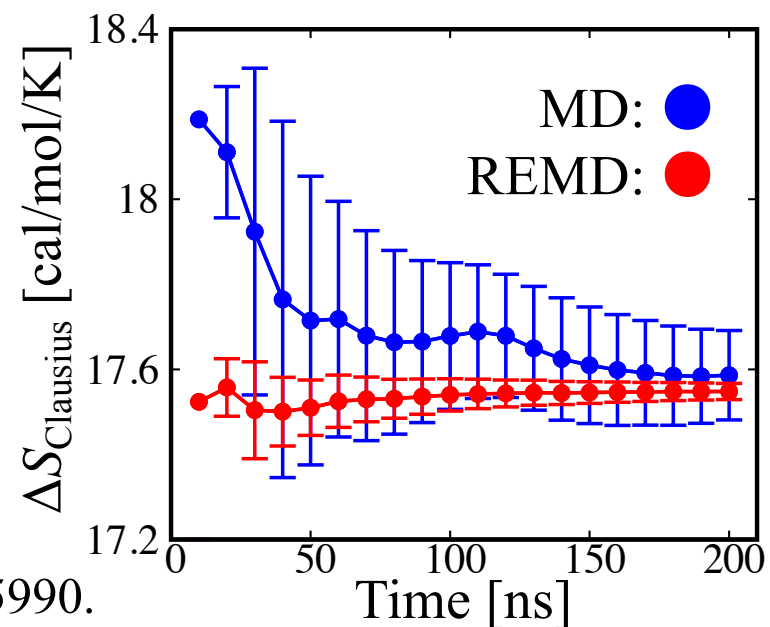
# 温度レプリカ交換MD(REMD)法により計算の収束性が向上

例: Oseltamivir シミュレーション中のねじれ角の分布



ねじれ角の位置

温度レプリカ交換MDの導入により、  
構造分布の収束性が向上し、  
構造エントロピー計算の収束性も向上

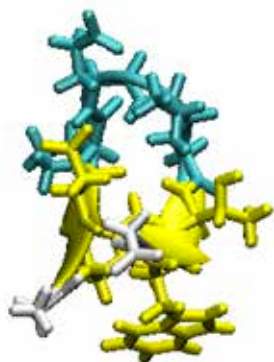




# シニヨリンのFolding/Unfoldingのレプリカ交換MD(REMD)

シニヨリン(10残基)

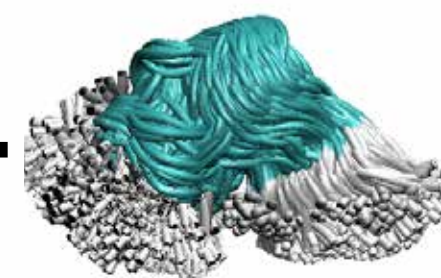
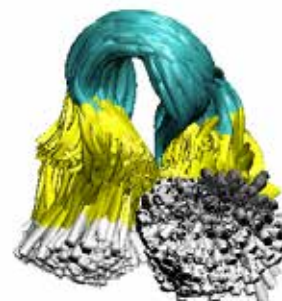
REMD計算  
(255K-400K)



Fold状態

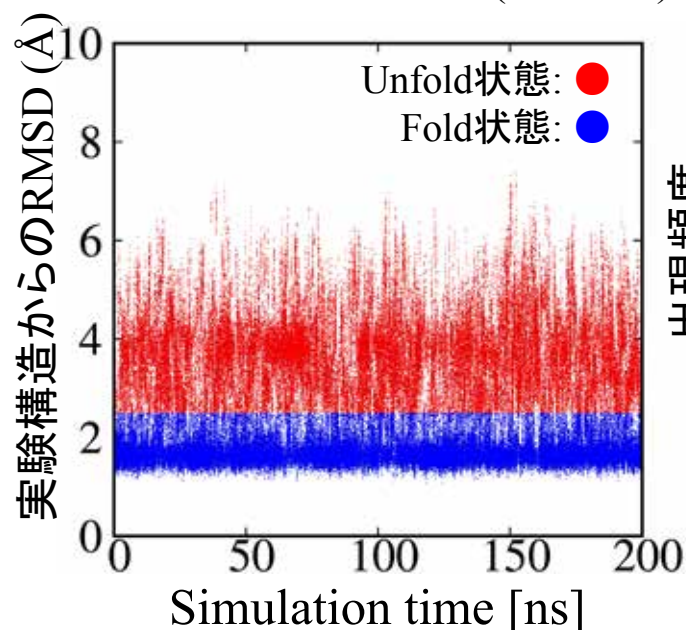
Unfold状態

$\Delta S_c$

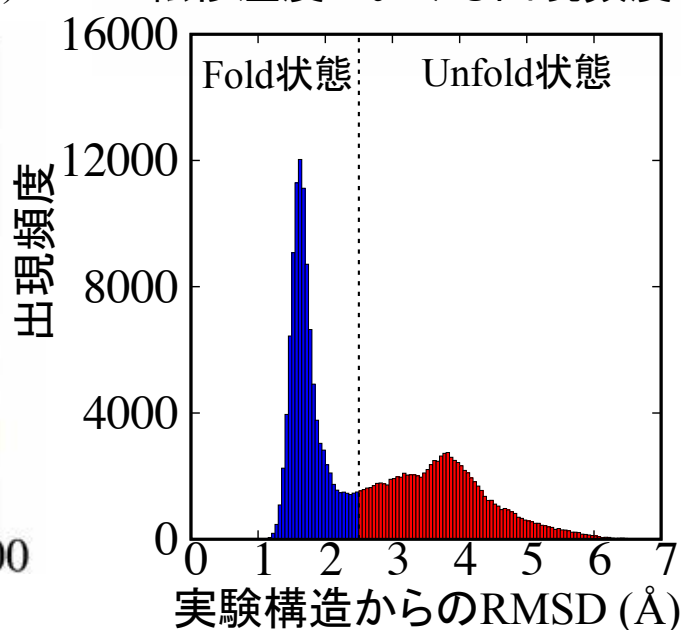


<結果>

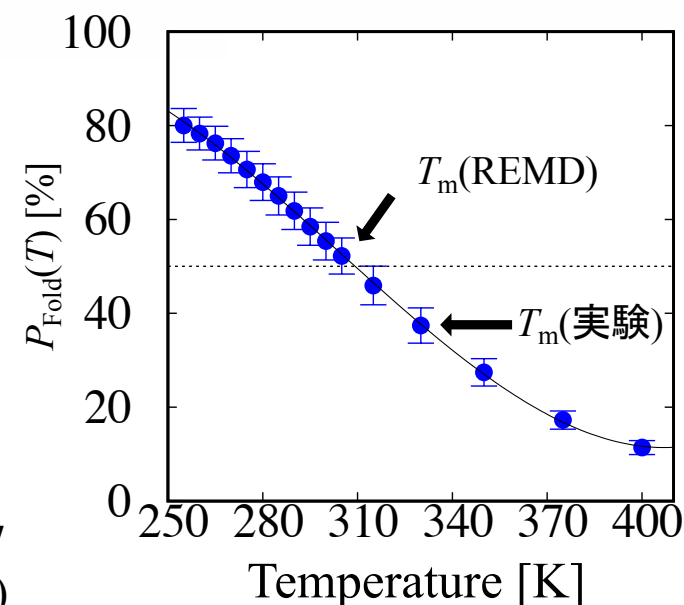
トラジェクトリーデータ( $T=305\text{K}$ )



転移温度における出現頻度

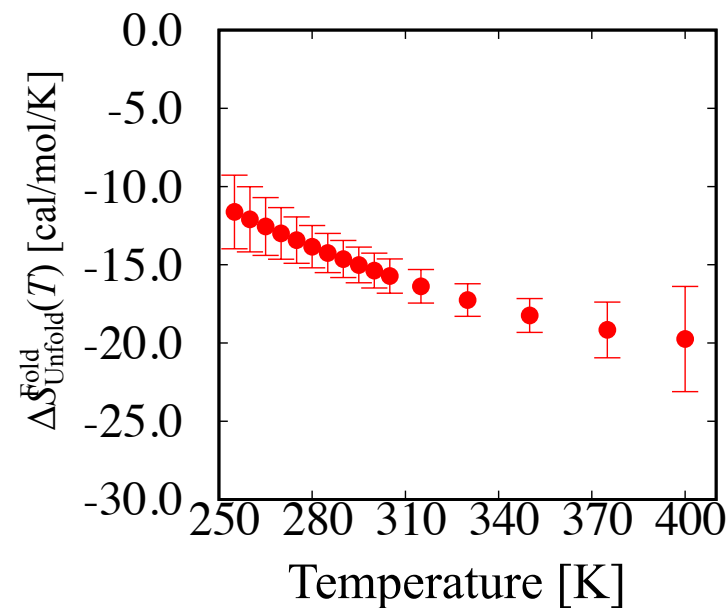
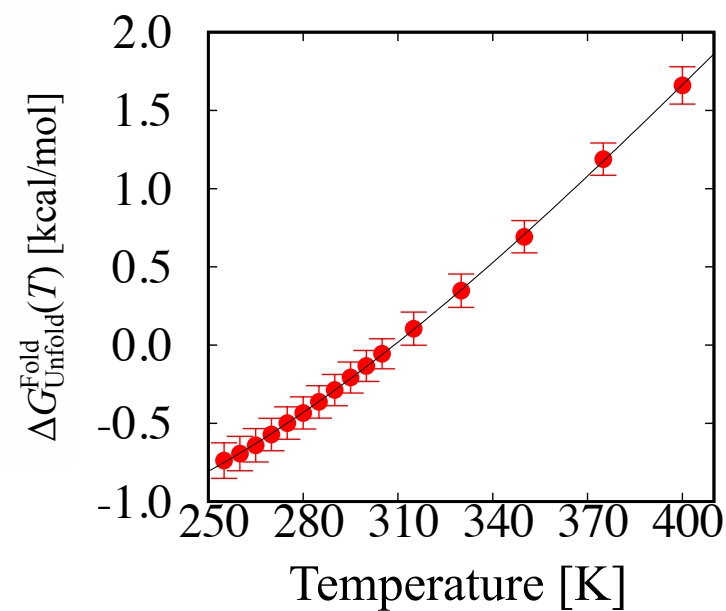
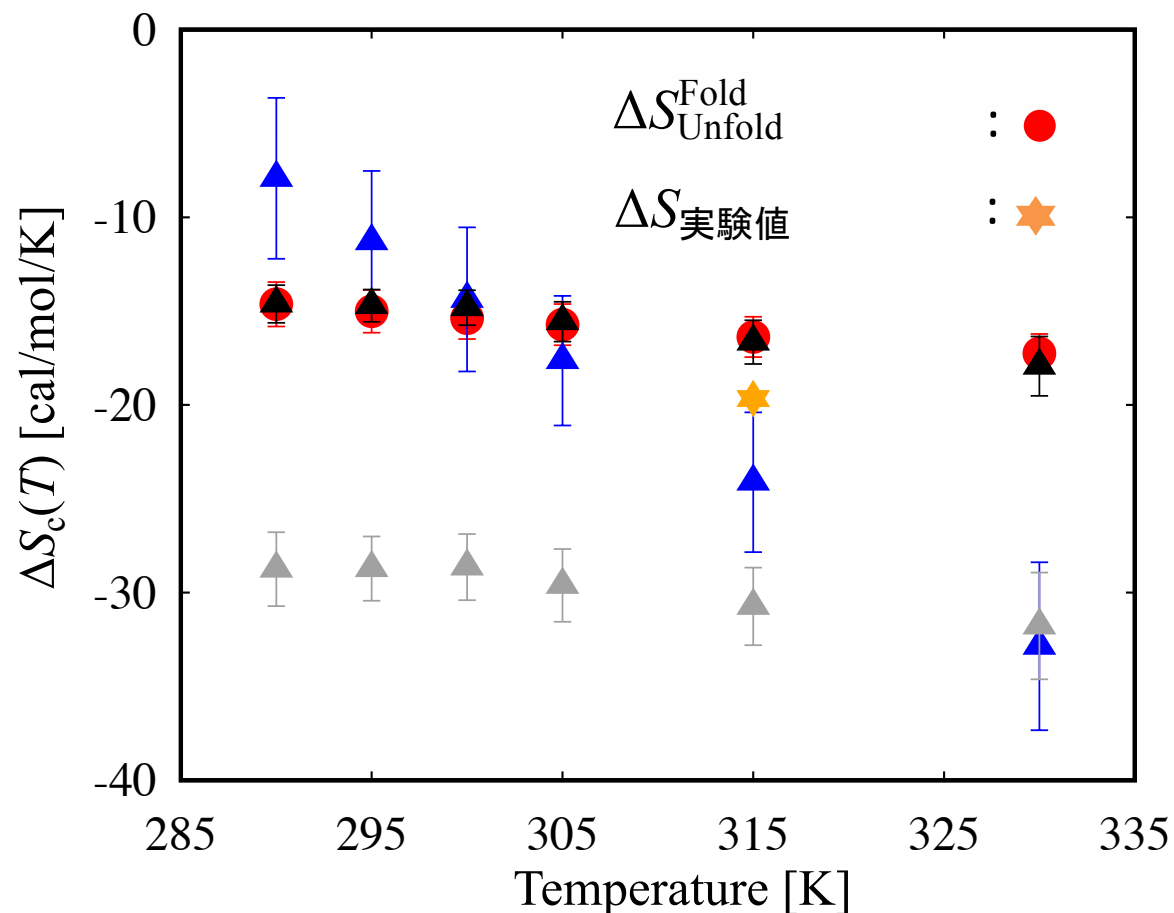
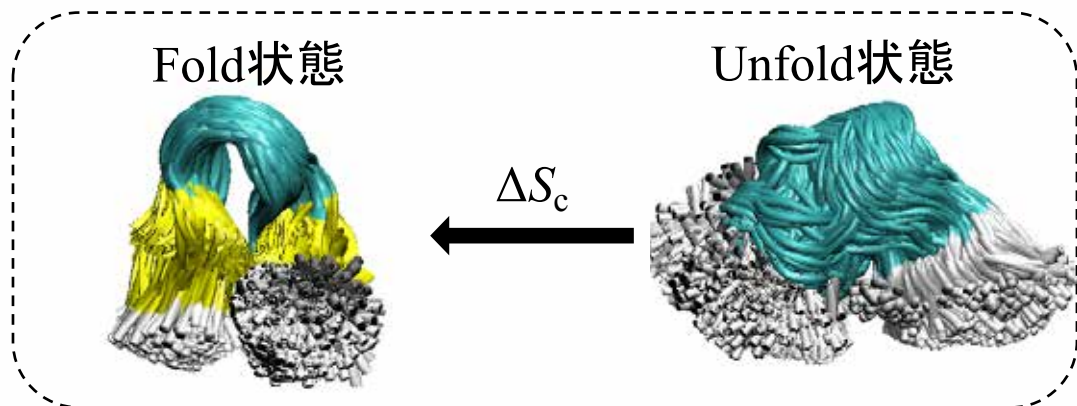


Fold/Unfold状態転移曲線



- REMDでシニヨリンについて複数回のFolding/Unfoldingの転移を計算
- Folding/Unfoldingの転移曲線を得ることに成功
- REMDでの転移温度( $T_m=305\text{K}$ )は実験値(315K)に近い値

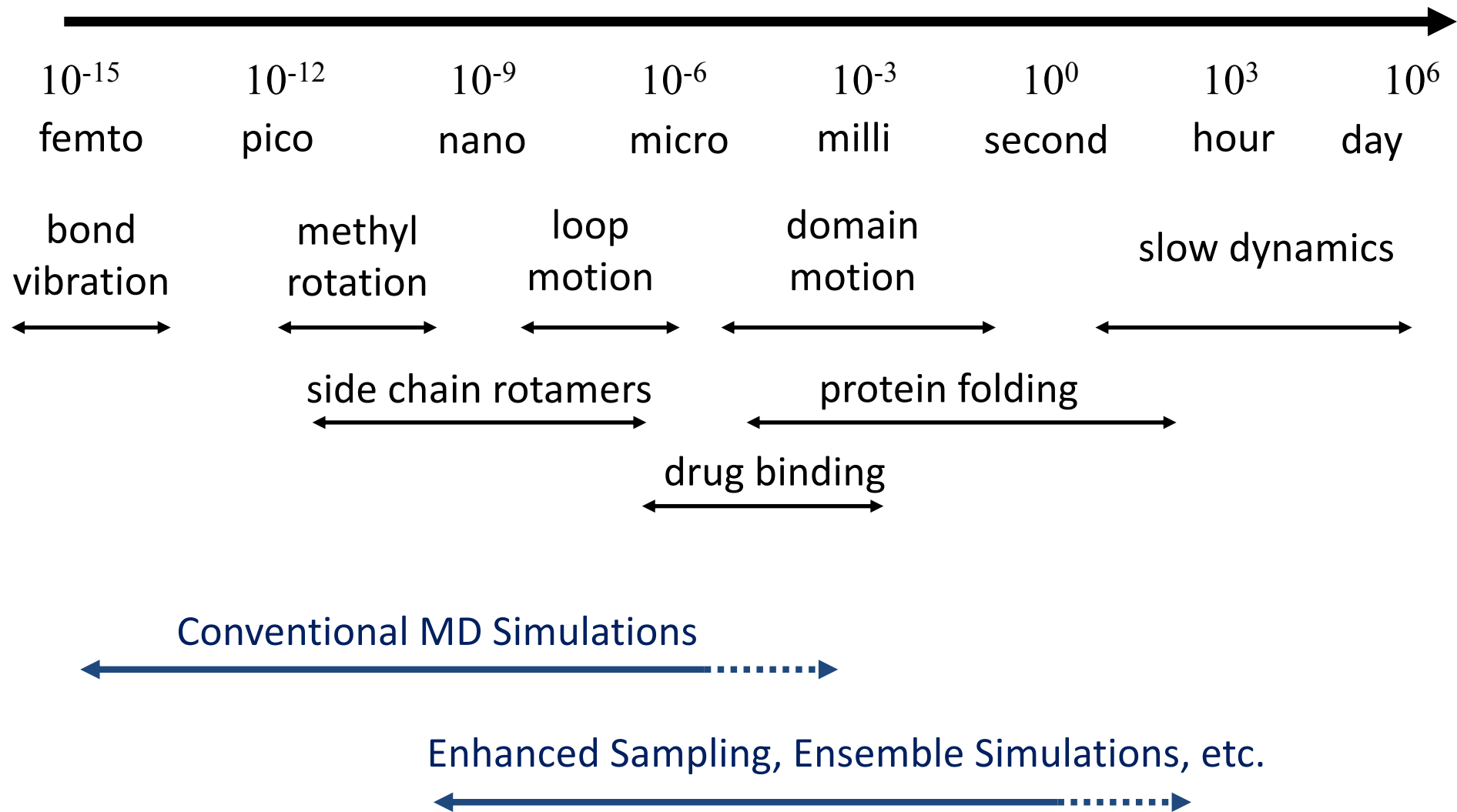
# シニヨリンのFoldingに伴う $\Delta S_c(T)$ の計算



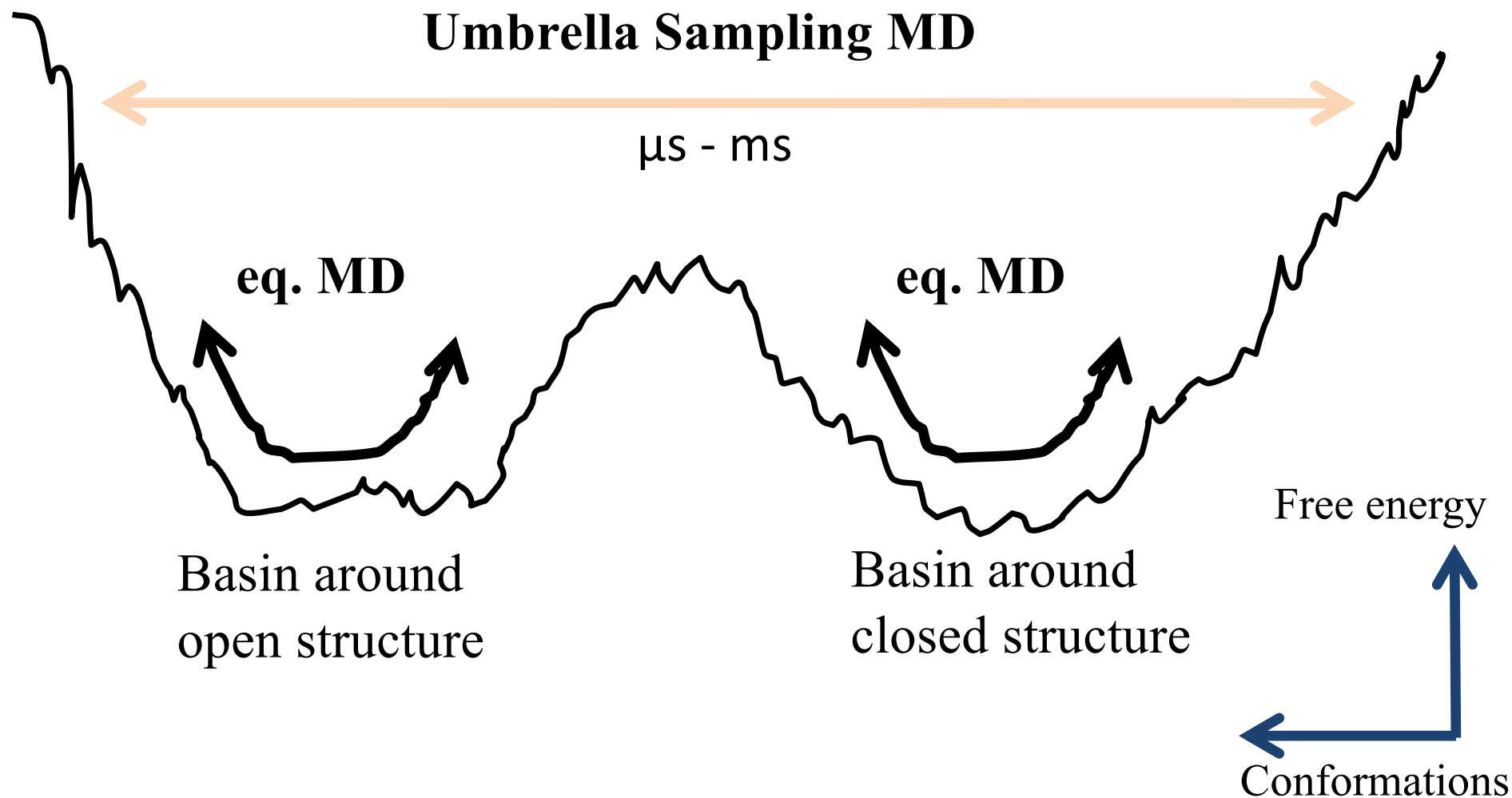
# MDで解析できること(例)

- 立体構造のゆらぎを観る
  - 蛋白質のどこが柔らかく、どこが堅いか？
- 運動の相関を観る
  - 蛋白質のどこが連動して運動しているか？
- 相互作用を観る
  - リガンドとの相互作用は、どこが強いのか？
- 熱力学量を得る
  - 結合自由エネルギー、エンタルピー、エントロピーを得る
- 立体構造変化を観る
  - どのように、蛋白質は立体構造変化するのか？

# Hierarchy of Protein Dynamics



# Method: umbrella sampling simulations

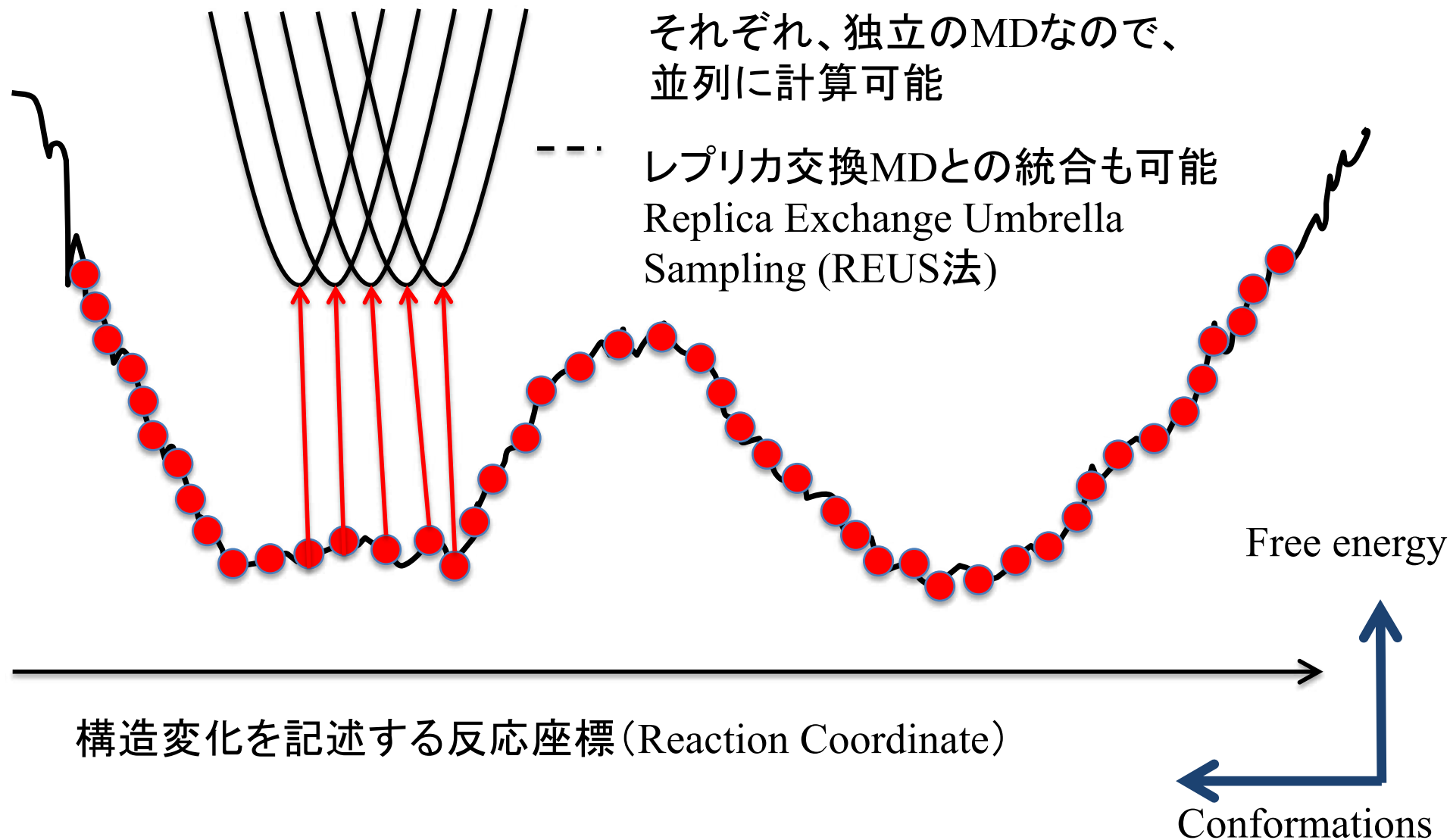


# Method: umbrella sampling simulations

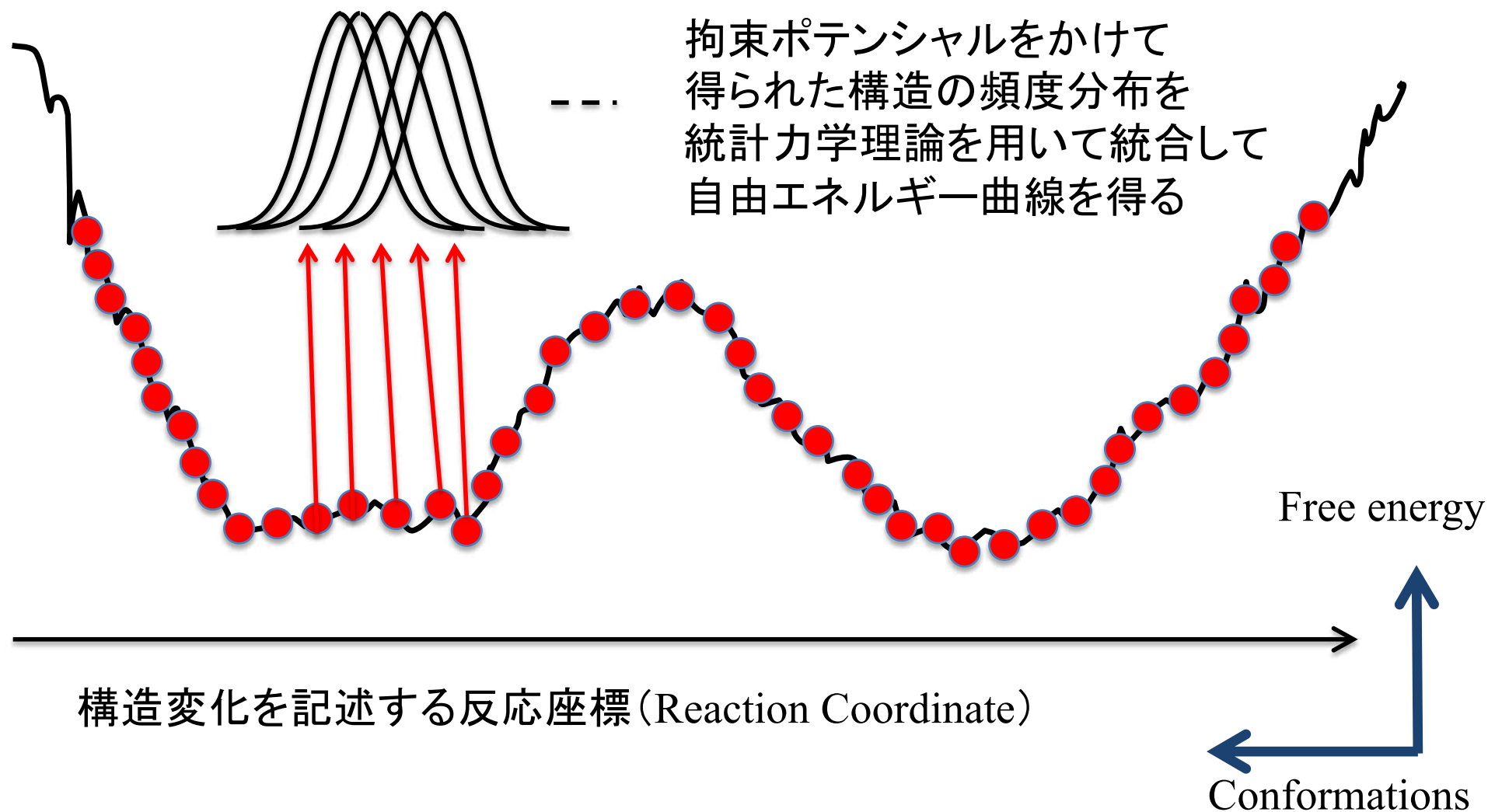
拘束ポテンシャルをかけて  
構造サンプリング

それぞれ、独立のMDなので、  
並列に計算可能

レプリカ交換MDとの統合も可能  
Replica Exchange Umbrella  
Sampling (REUS法)

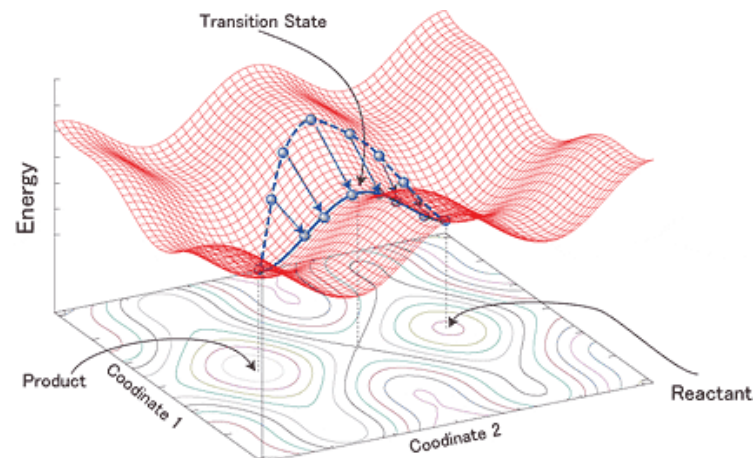
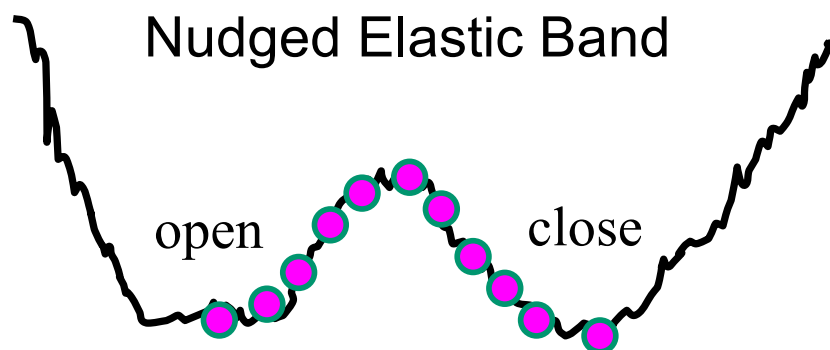


# Method: umbrella sampling simulations



# 構造変化に対するFree Energy Simulations

## 1. Initial Path



## 2. Umbrella Sampling Simulations

For each intermediates along path, simulations with restraint,

$$w_j = K_{\text{rmsd}} (\Delta D_{\text{rmsd}} - \Delta D_{\text{min}})^2$$

$$\Delta D_{\text{rmsd}} = \text{rmsd}(X, X_{\text{open}}) - \text{rmsd}(X, X_{\text{closed}})$$

was carried out.

Restraint potential is applied to both main chains and side chains.

B. Roux *JACS* (2005) C.L. Brooks *PNAS* (2007)

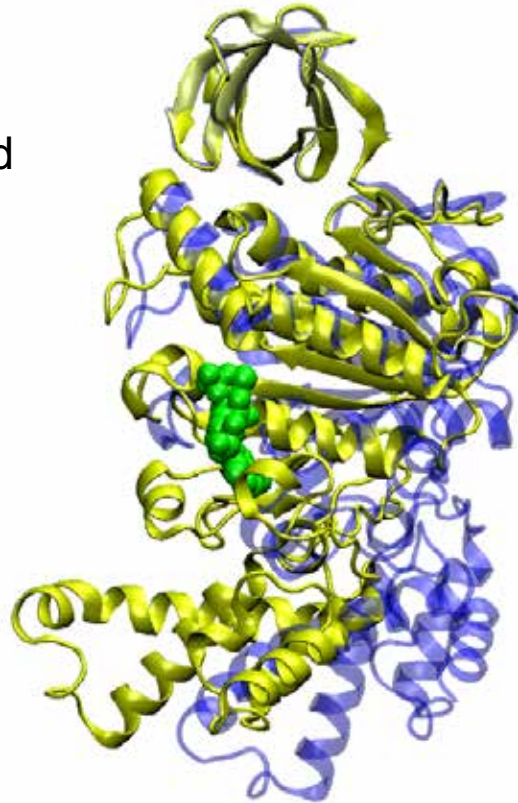
## 3. WHAM

Weighted Histogram Analysis Method was used for removing restraints and calculating free energy profiles along structural transition between open and closed conformations.



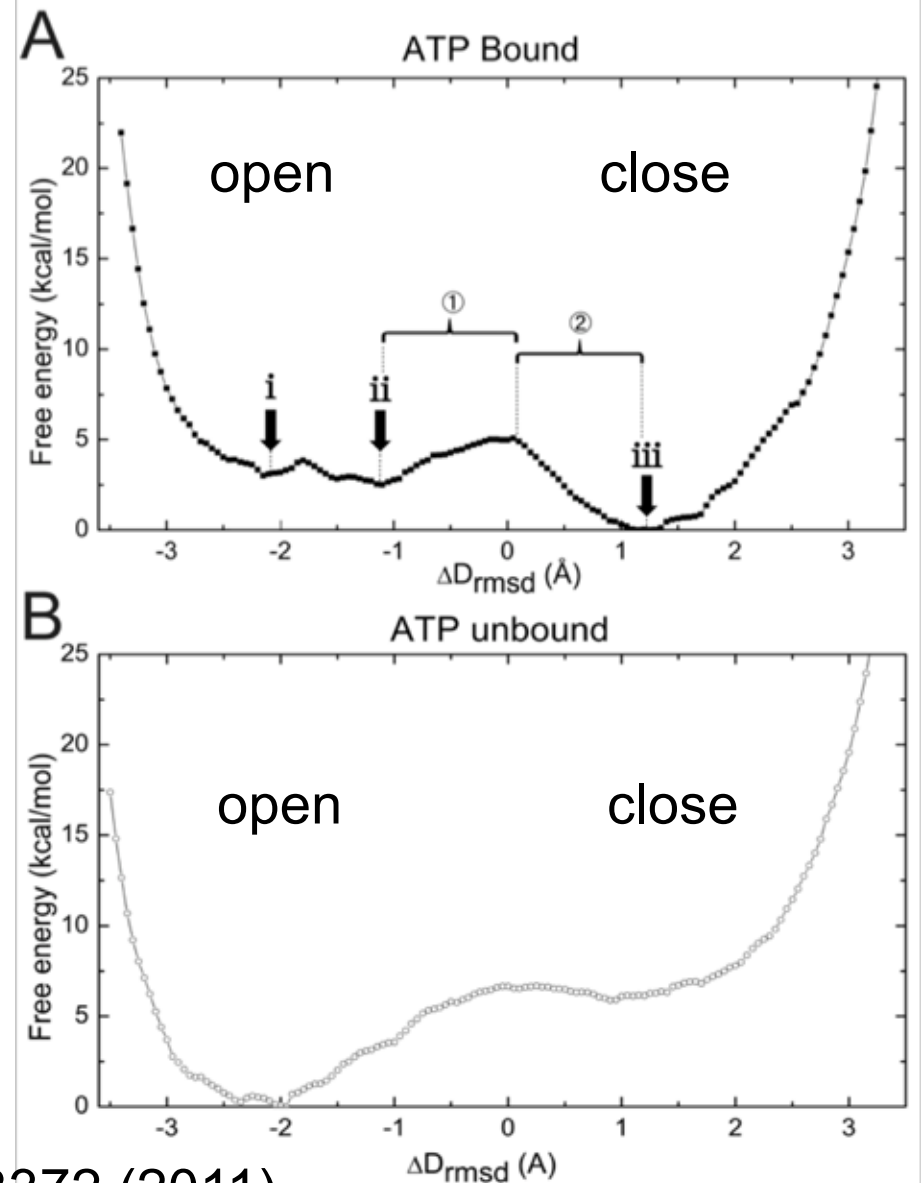
# Free Energy Profiles for Open-Close Transition

blue: open  
yellow: closed  
green: ATP



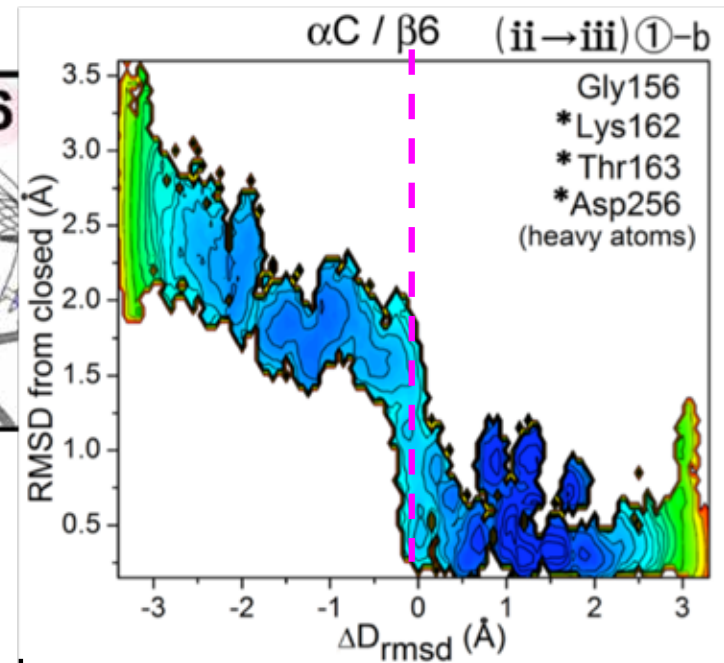
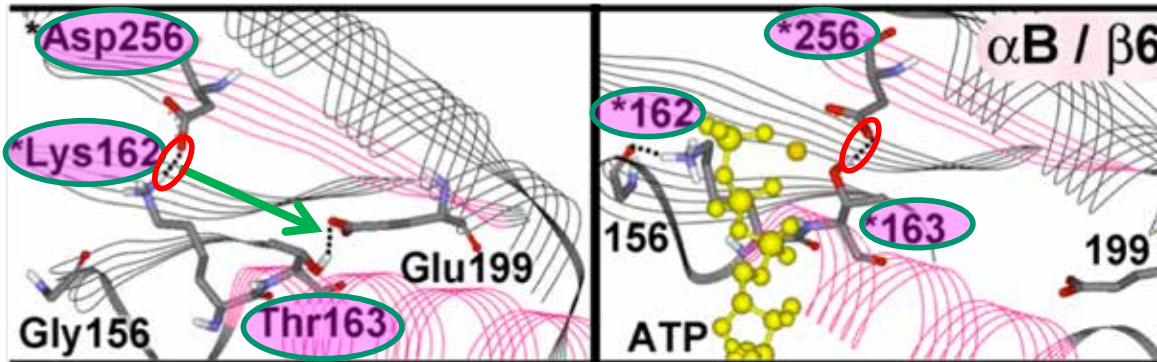
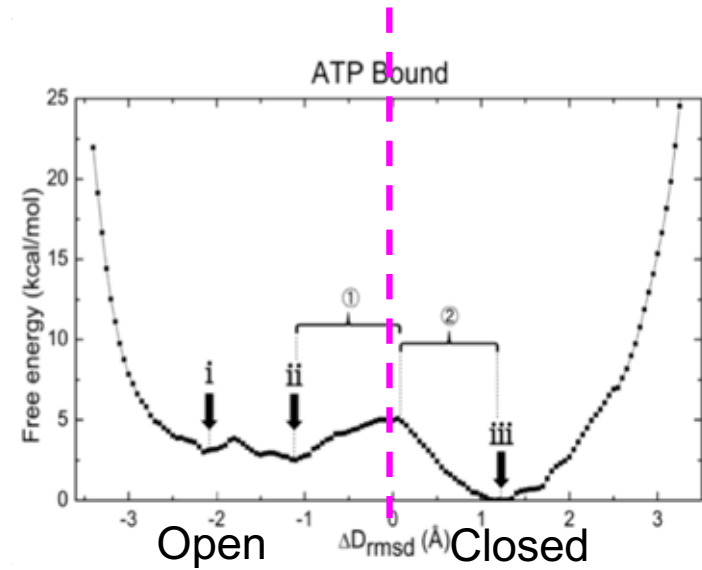
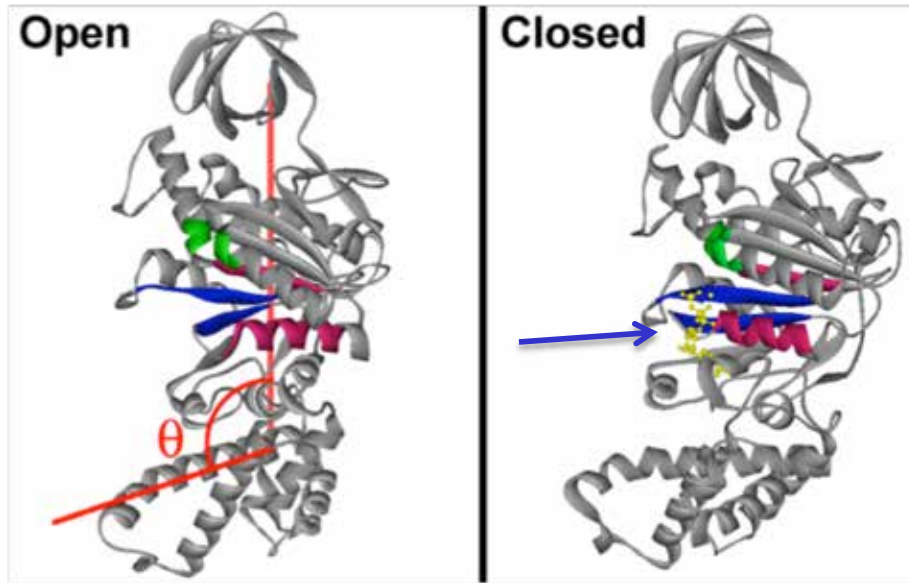
✓ Meta-stable state is found:  
ATP-bound open conformation.

→ encounter complex



Ito, Oroguchi, Ikeguchi, JACS, 133, 3372 (2011)

# $ii \rightarrow iii$ ① transition: H-bond in P-loop



H-bond partner of Asp256 is changed from Lys162 to Thr163 (P-loop). Mutation of Asp256, Lys162, or Thr163 results in remaining open conformation even with ATP bound.

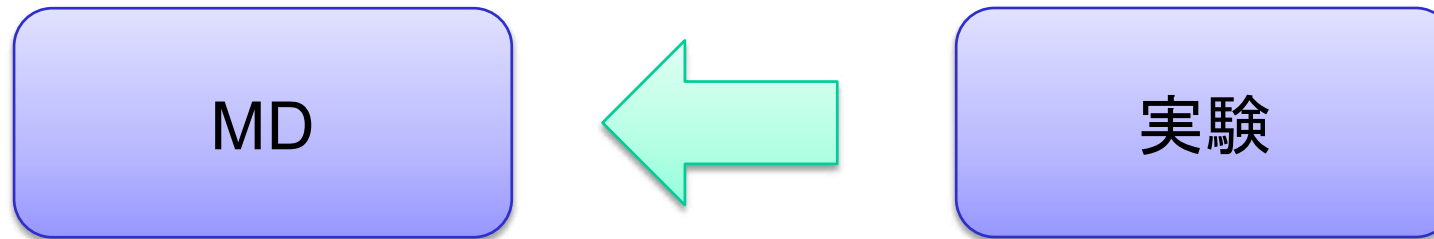
# MDで解析できること(例)

- 立体構造のゆらぎを観る
  - 蛋白質のどこが柔らかく、どこが堅いか？
- 運動の相関を観る
  - 蛋白質のどこが連動して運動しているか？
- 相互作用を観る
  - リガンドとの相互作用は、どこが強いのか？
- 熱力学量を得る
  - 結合自由エネルギー、エンタルピー、エントロピーを得る
- 立体構造変化を観る
  - どのように、蛋白質は立体構造変化するのか？
- 実験結果と一致する構造を得る
  - NMRやSAXSなどの実験結果と整合性を検討

# MDと実験の連携法

## 方法1 (拘束MD)

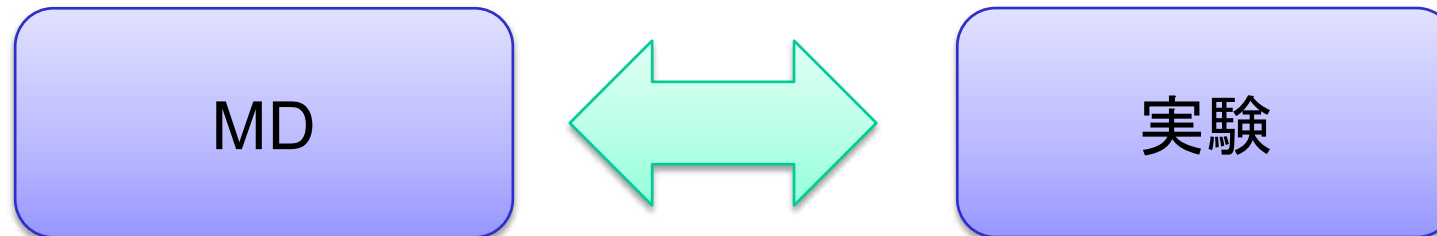
拘束条件を入れて計算



- 構造決定のためのツール
- 利点: 実験情報を構造上に再現
- 欠点: 純粋な物理化学的シミュレーションではない

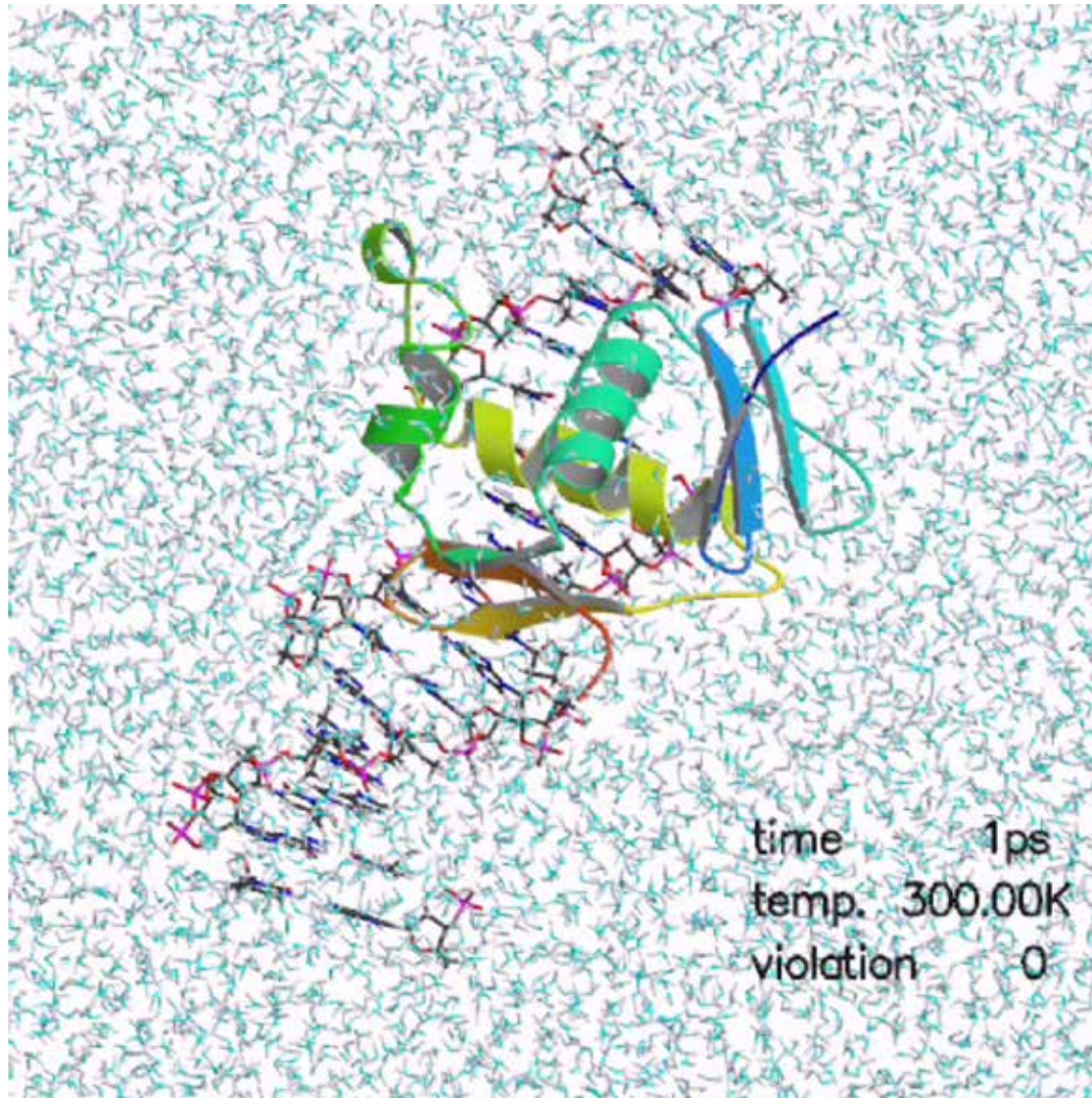
## 方法2 (物理化学MD)

MDの結果の検証



- 物理化学的MDの計算結果と実験結果を比較
- 利点: 物理化学的現象の理解. MDの精度向上.
- 欠点: 実験情報を完全に再現できるかどうか不明

# 拘束MDの改良1： 水を入れる



西村先生との共同研究  
PhoB(転写因子)の  
DNA結合ドメイン

真空中の構造決定  
CNS, NMR情報  
クーロン力なし

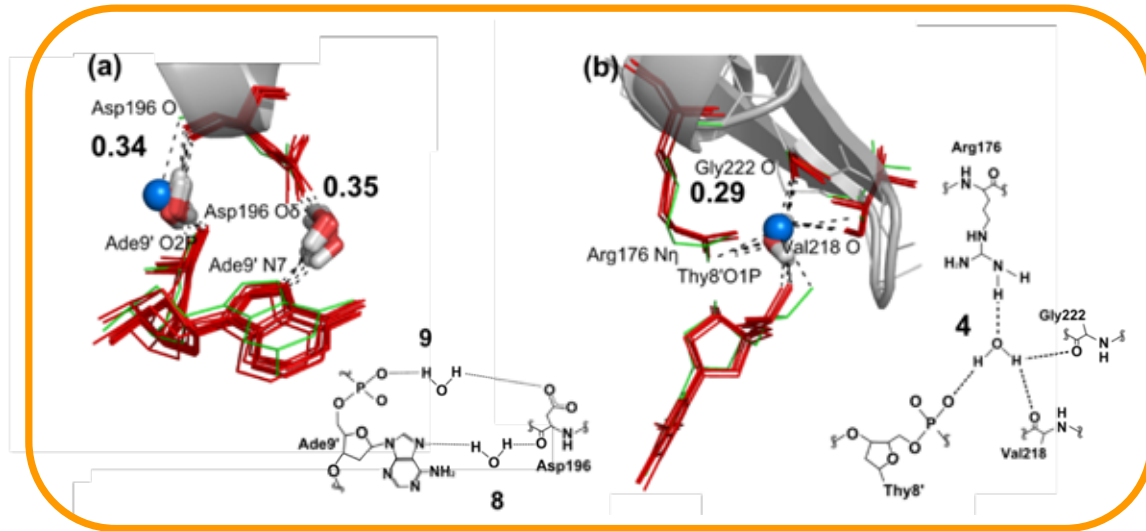


水中の構造精密化  
MARBLE, NMR情報  
CHARMM27/CMAP  
クーロン力もカットなし  
(PME)

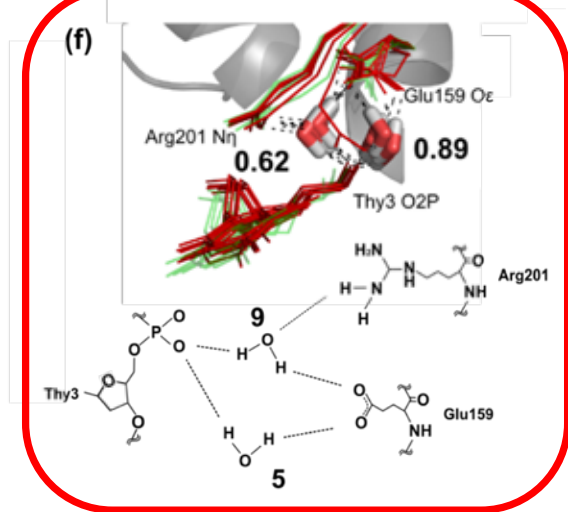
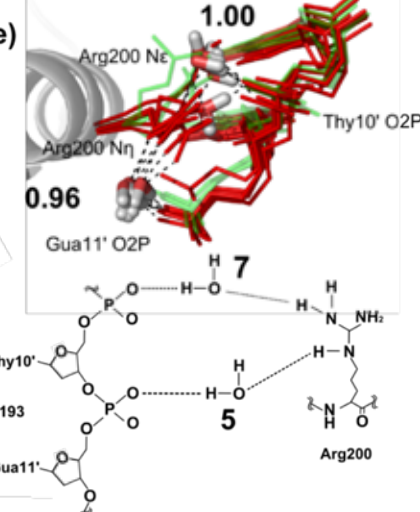
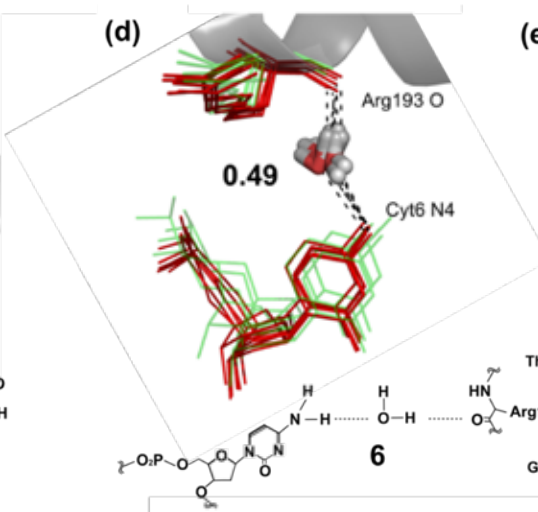
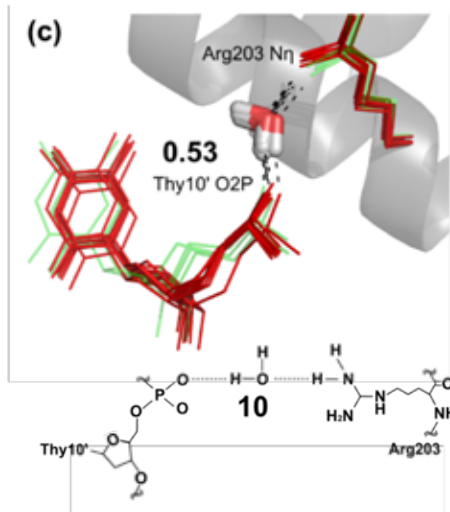
300K→800K→0K

# Water-mediated interactions between PhoB and DNA

the same water position in NMR and crystal structures



Glu159



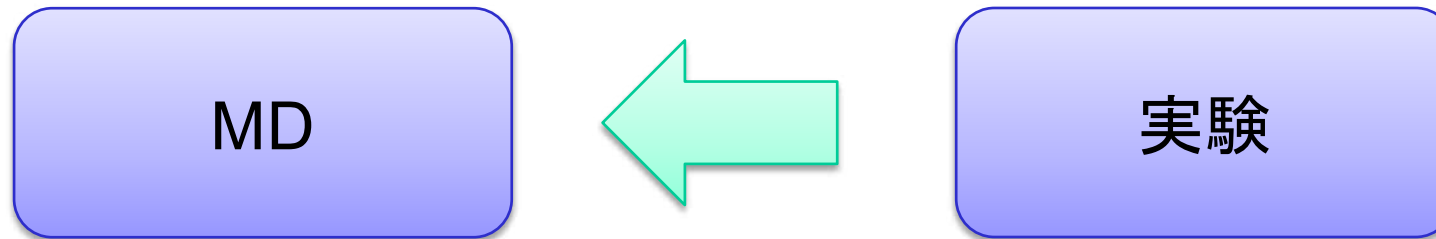
red lines: NMR structures  
green lines: crystal structures

control DNA binding activity

# MDと実験の連携法

## 方法1 (拘束MD)

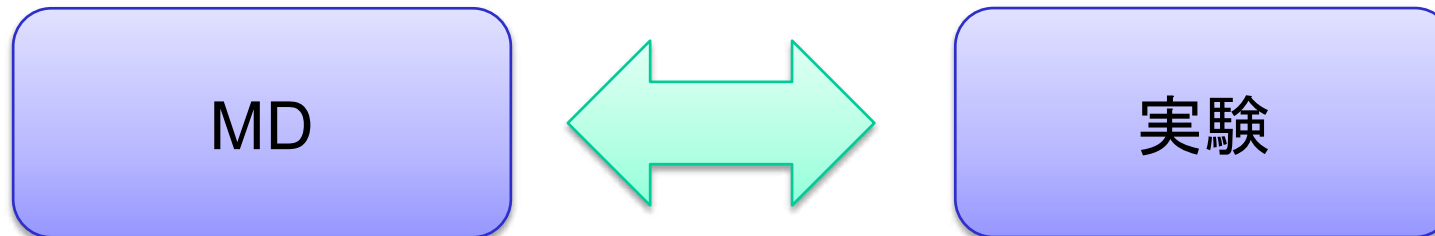
拘束条件を入れて計算



- 構造決定のためのツール
- 利点: 実験情報を構造上に再現
- 欠点: 純粋な物理化学的シミュレーションではない

## 方法2 (物理化学MD)

MDの結果の検証



- 物理化学的MDの計算結果と実験結果を比較
- 利点: 物理化学的現象の理解. MDの精度向上.
- 欠点: 実験情報を完全に再現できるかどうか不明

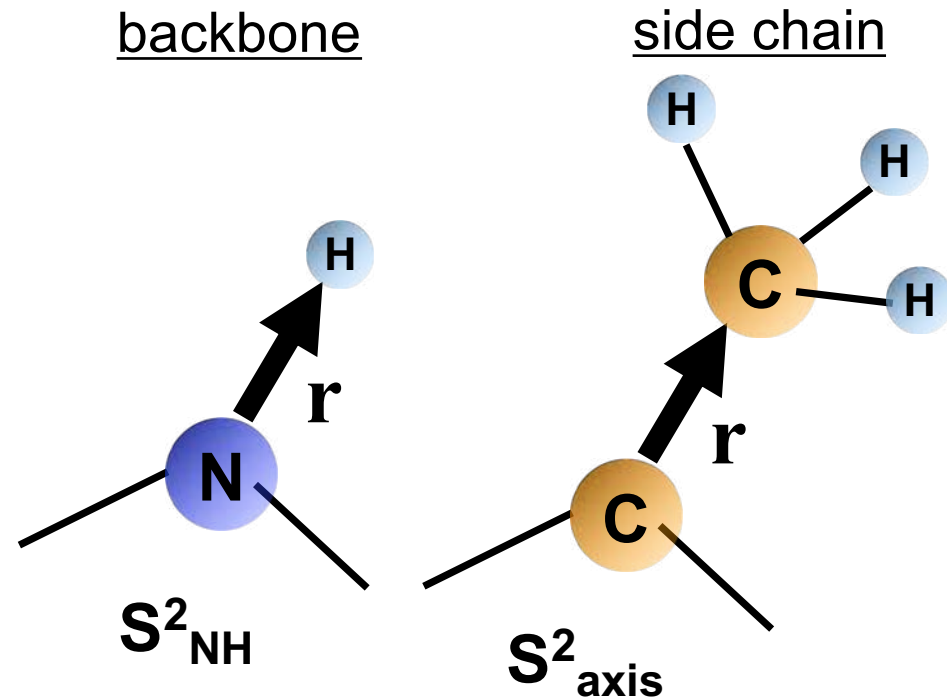
# NMR: Order Parameter

NMR provides information on dynamics of both backbone and side chains.

Order parameters ( $S^2$ ) represent the amplitude of fluctuation of bond vectors.

MD simulations without any restraints were conducted for 10 ns x 20 structures.

Calculated  $S^2_{\text{NH}}$  and  $S^2_{\text{axis}}$  were compared with experimental data.



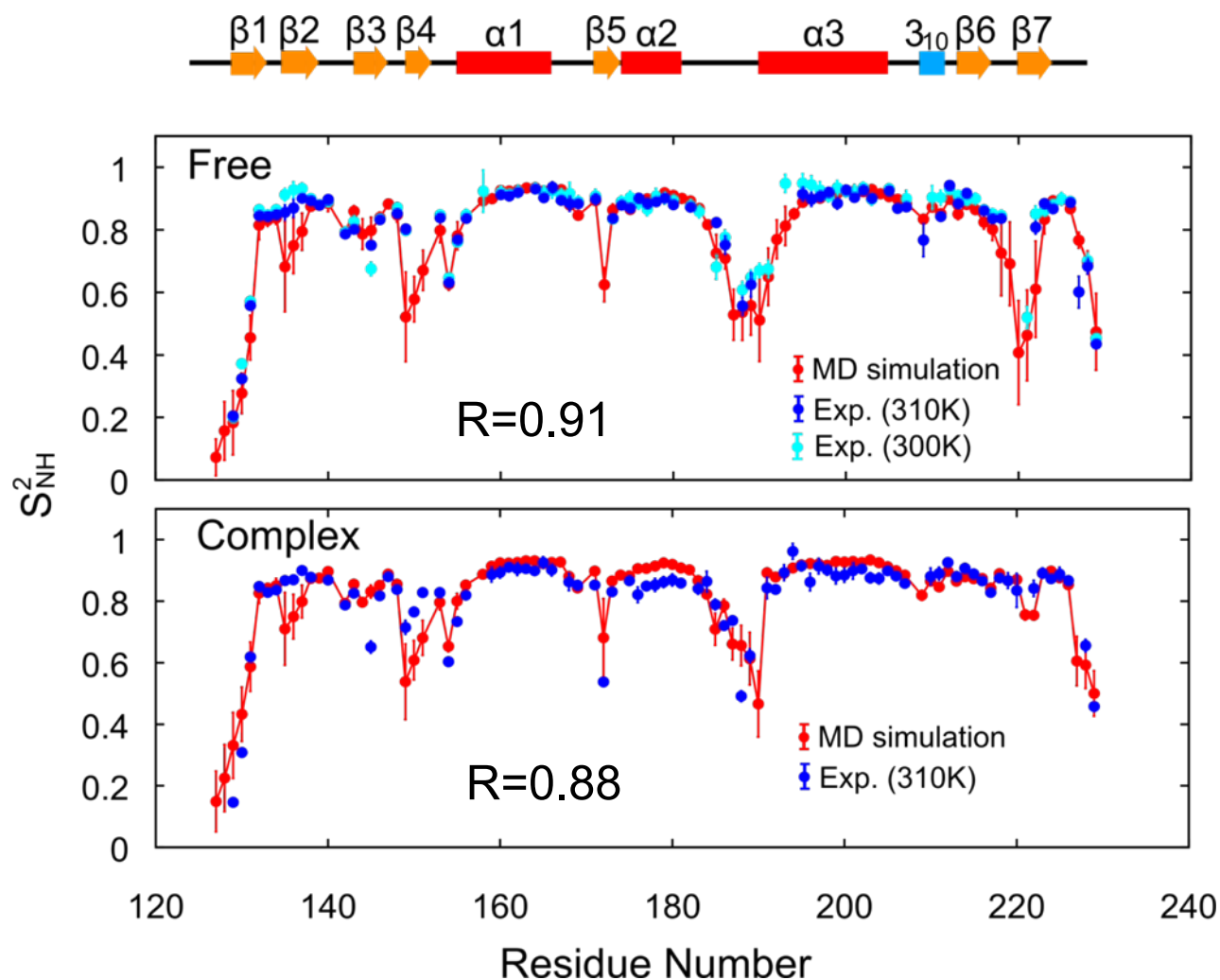
$$\Phi_{ij} = \frac{r_i r_j}{r^2}$$

$$S^2 = \frac{3}{2} \text{tr} \langle \Phi \rangle^2 - \frac{1}{2} (\text{tr} \langle \Phi \rangle)^2$$

$$i, j = x, y, z$$

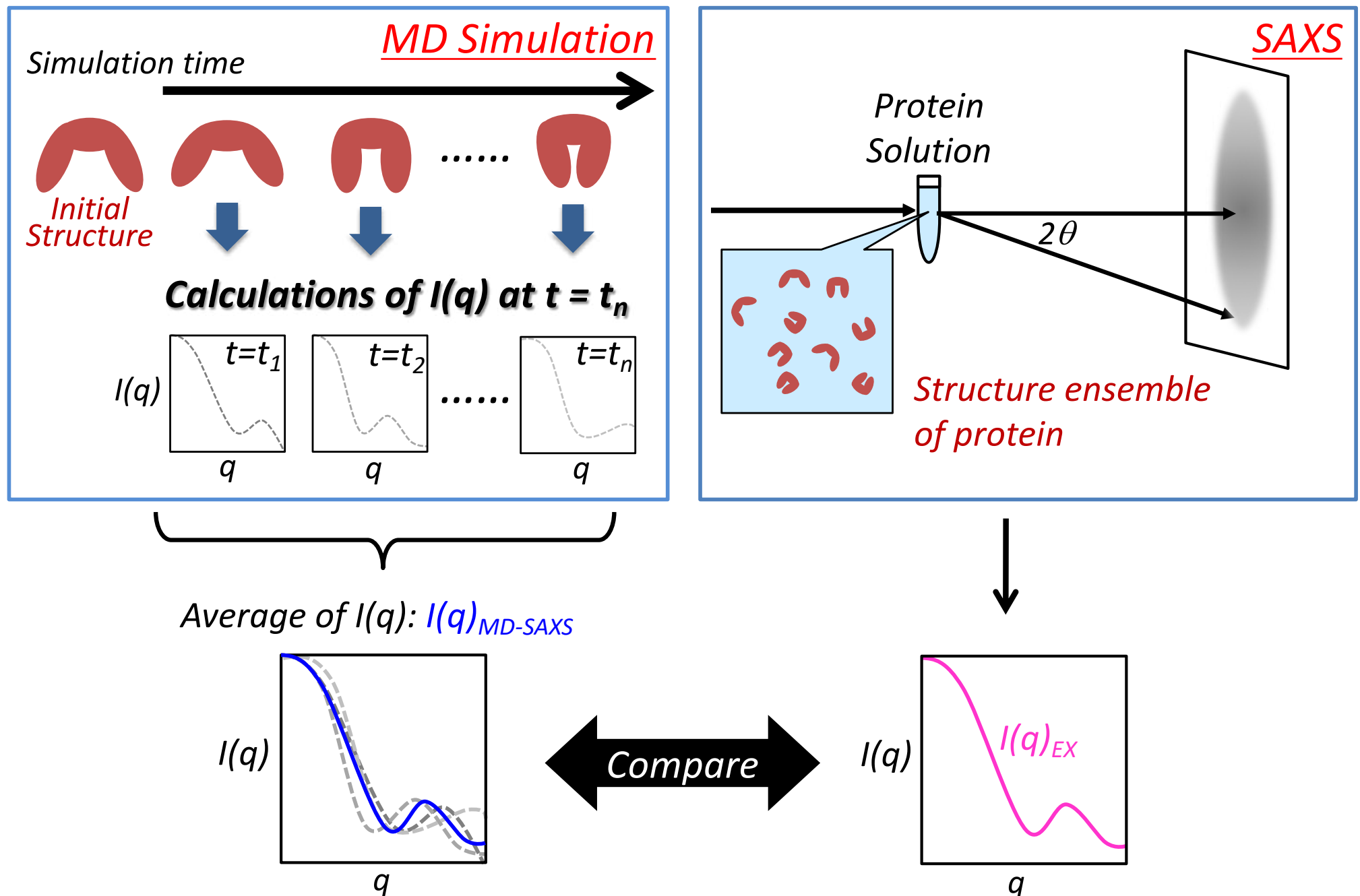


# Model-free order parameter $S^2_{NH}$ -backbone dynamics-



- ★ Agreement with experiments
- ★ Small changes between free and complex except for  $\beta 6$ - $\beta 7$  loop
- ★ Flexible regions:
  - ✓ transactivation loop ( $\alpha 2$ - $\alpha 3$  loop)
  - ✓ Arg172 in  $\beta 5$
  - ✓  $\beta 3$ - $\beta 4$  loop

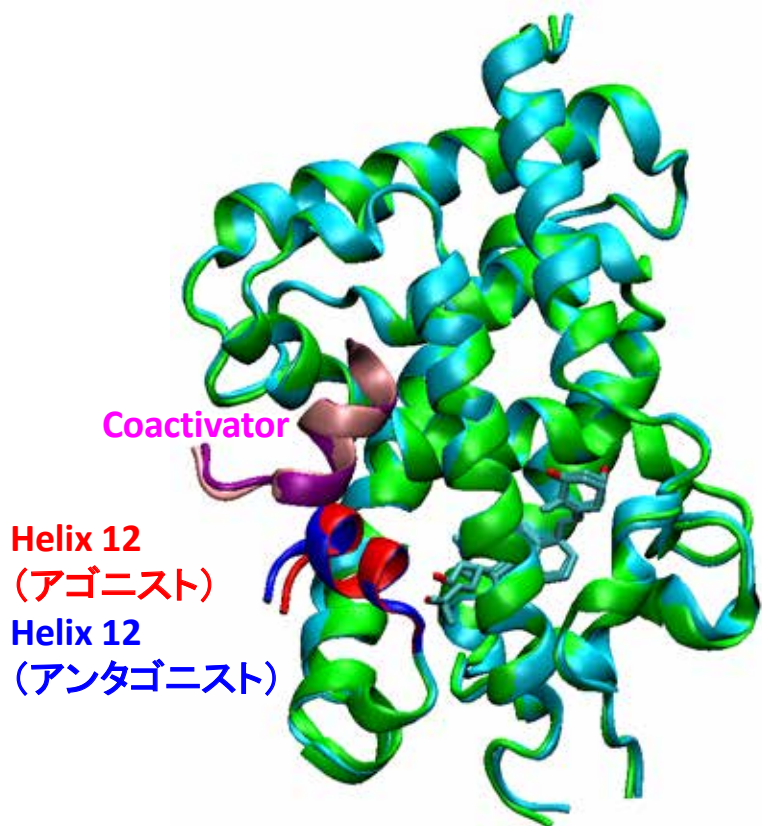
# Principle of MD-SAXS



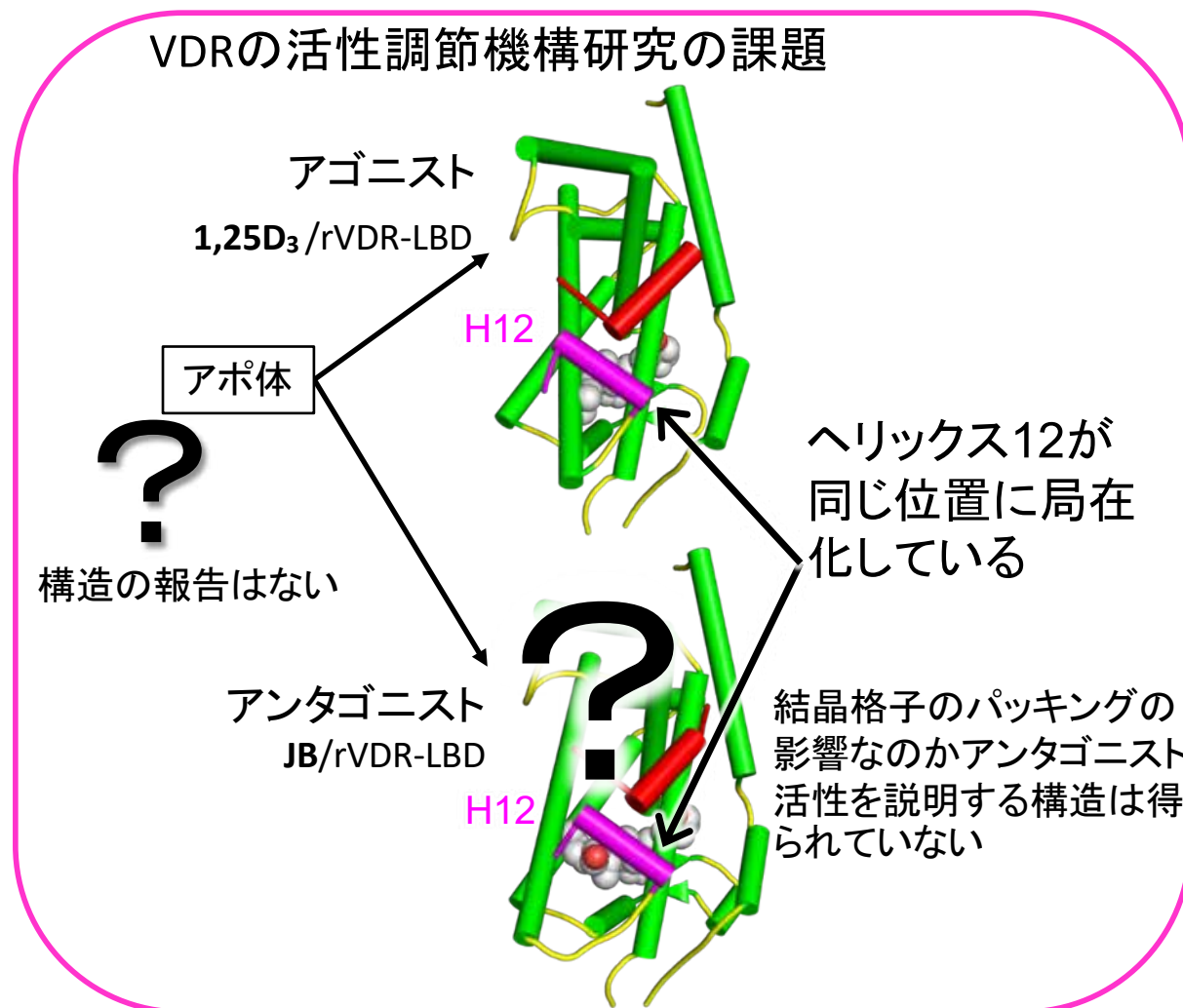
# ○ビタミンD受容体リガンド結合ドメインの結晶構造

VDRの活性調節機構を、構造変化に基づいて明らかにする事が求められていた。

- ・アポ体の結晶構造は報告されておらず、ヘリックス12形成について知見が乏しい。
- ・アゴニスト/アンタゴニスト複合体の結晶構造は報告されているが、両者の構造に違いがない。



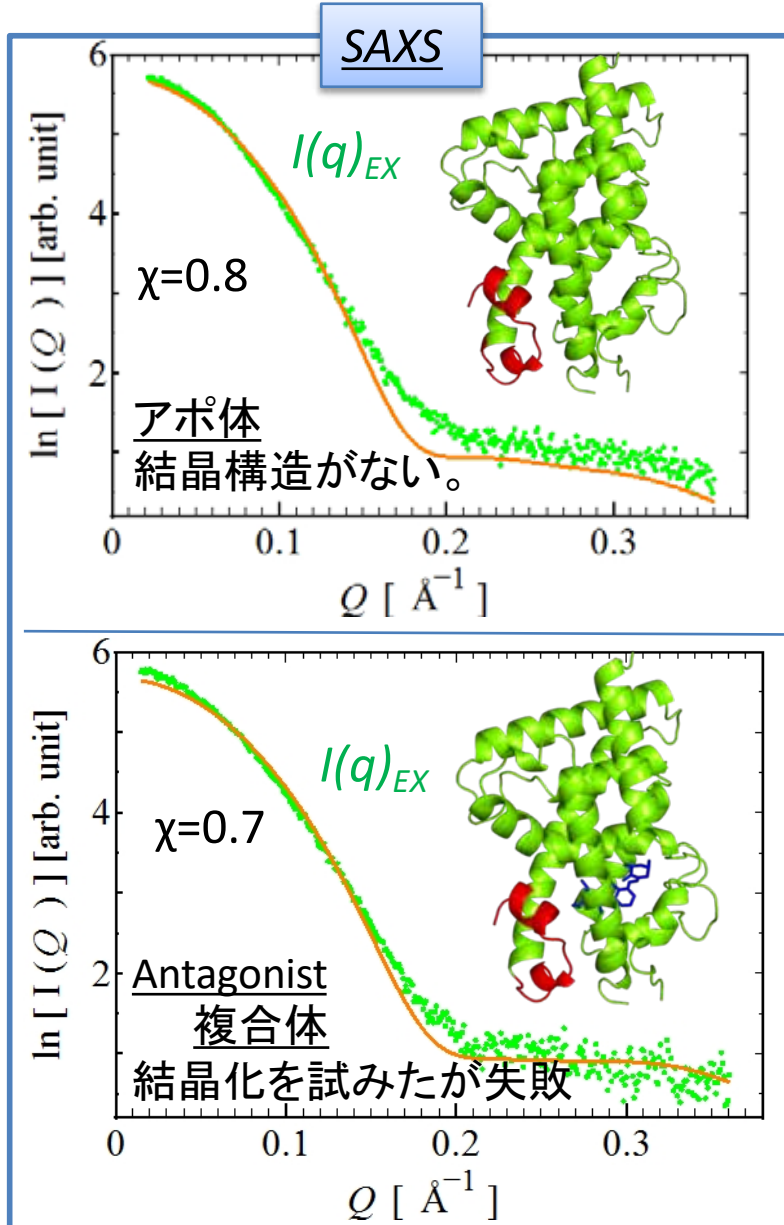
アゴニスト複合体 (PDB id: 2ZLC)  
アンタゴニスト複合体 (PDB id: 2ZXM)



### 3. ビタミンD受容体リガンド結合ドメインの溶液構造探索

Y. Anami, N. Shimizu, T. Ekimoto, D. Egawa, T. Itoh, M. Ikeguchi, and K. Yamamoto; *J. Med. Chem.* **59**, 7888 (2016).

結晶化によるクリスタルパッキングの影響がない、生体内に近い溶液中で溶液構造解析を行った。アポ、Antagonist複合体の単分散状態の散乱データを得たが、それらの溶液構造の解釈には、**低分解能に起因する困難**があった。

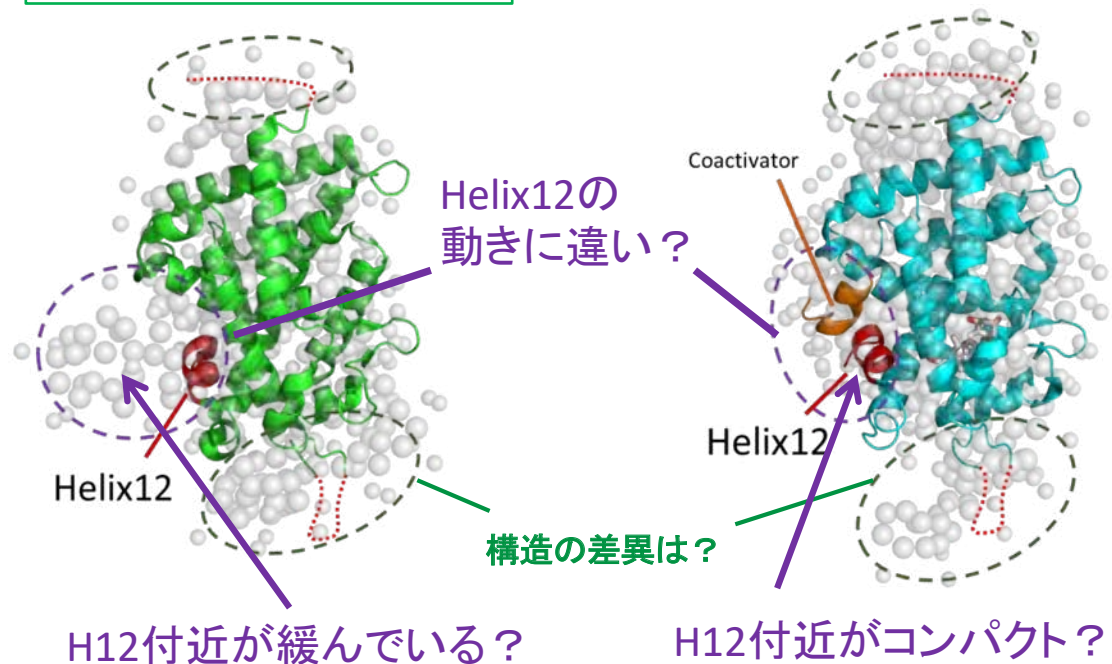


#### Ab-initio 構造解析

OGASBORで計算したAb-initioモデルと結晶構造の比較

・アポ体の溶液構造と Agonist複合体結晶構造 (PDB id: 2ZLC) との比較

・Antagonist複合体の溶液構造と結晶構造 (PDB id: 2ZXM) との比較



(欠損部位・構造変化の両方の意味で)  
結晶構造で見えていない領域に、特徴的な違いがある。

(Ab-initio構造解析の図は昭和薬科大学 穴見康昭さんよりご提供いただいた。)

### 3. ビタミンD受容体リガンド結合ドメインの溶液構造探索

\* MD-SAXS関連構造解析の実行

①モデリング



②MDの実行



③理論散乱曲線を計算し  
実験値と比較



④溶液構造モデル  
の提案



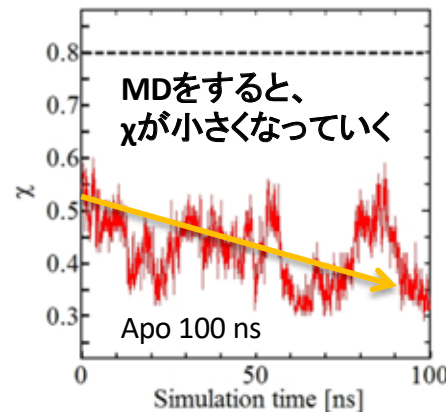
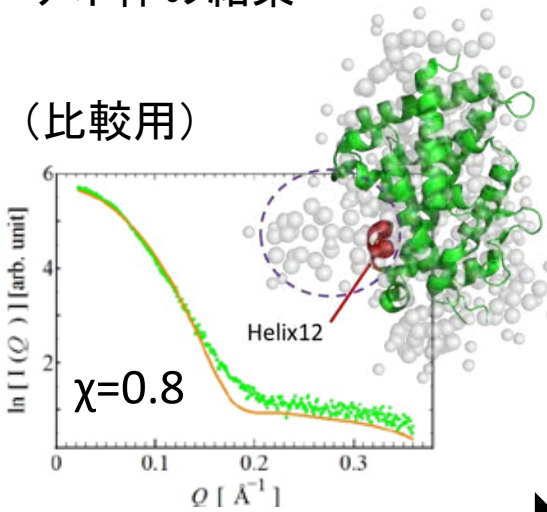
⑤MD構造の詳細  
を議論



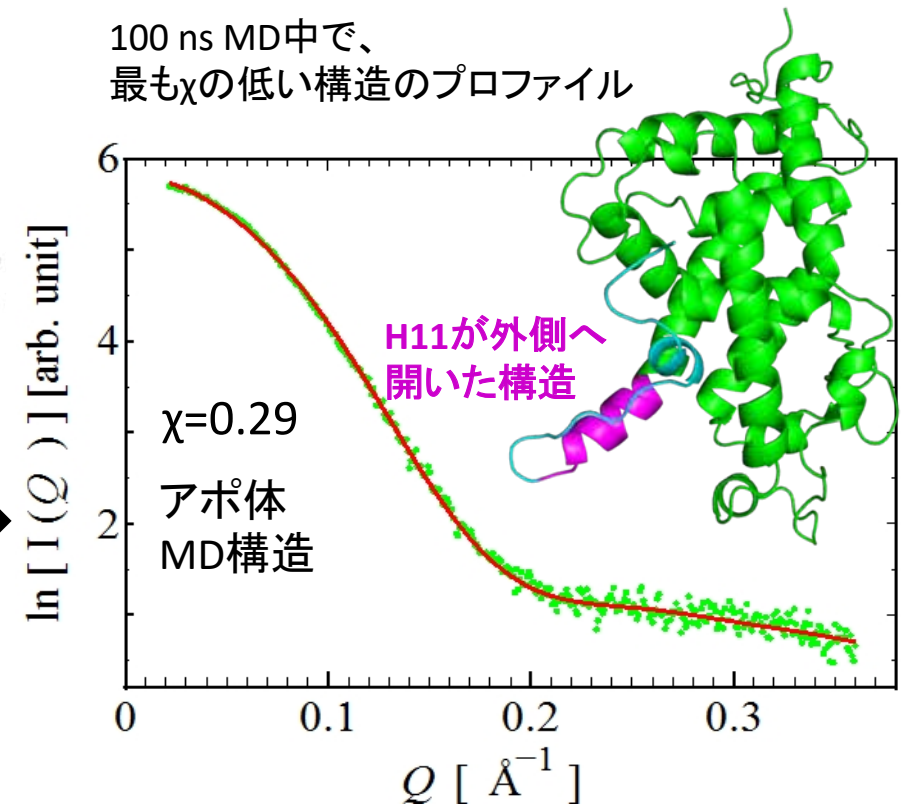
(⑥フレキシブルな  
構造の解析)

○SAXS実験結果と一致した溶液構造モデル

・アポ体の結果



100 ns MD中で、  
最も $\chi$ の低い構造のプロファイル



実験溶液中では、上記の構造を平均状態とする構造分布があると考えられる。

なぜ、結晶構造は合わなかったのか...

### 3. ビタミンD受容体リガンド結合ドメインの溶液構造探索

\* MD-SAXS 関連構造解析の実行

①モデリング



②MDの実行



③理論散乱曲線を計算し  
実験値と比較



④溶液構造モデルの提案



⑤MD構造の詳細を議論

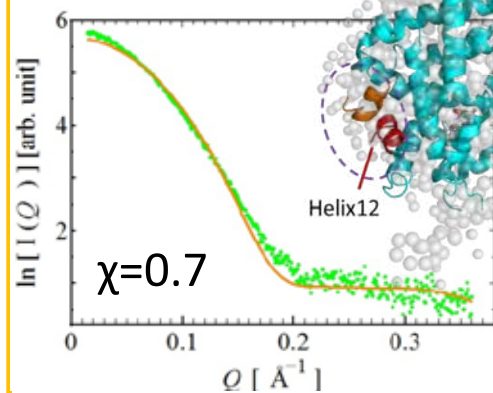


⑥フレキシブルな構造の解析

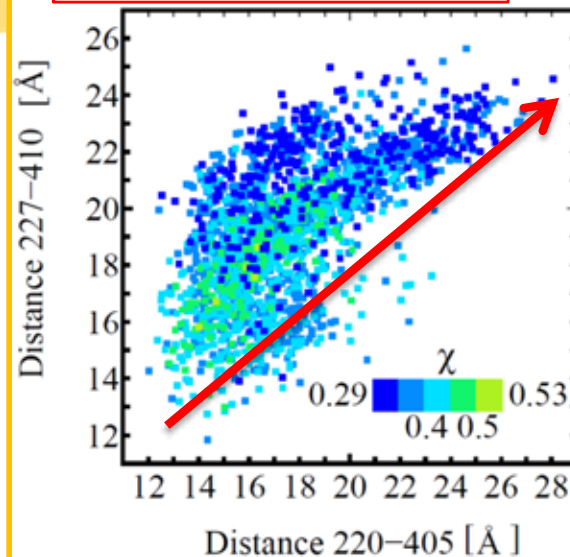
○SAXS実験結果と一致した溶液構造モデル

・Antagonist複合体の結果

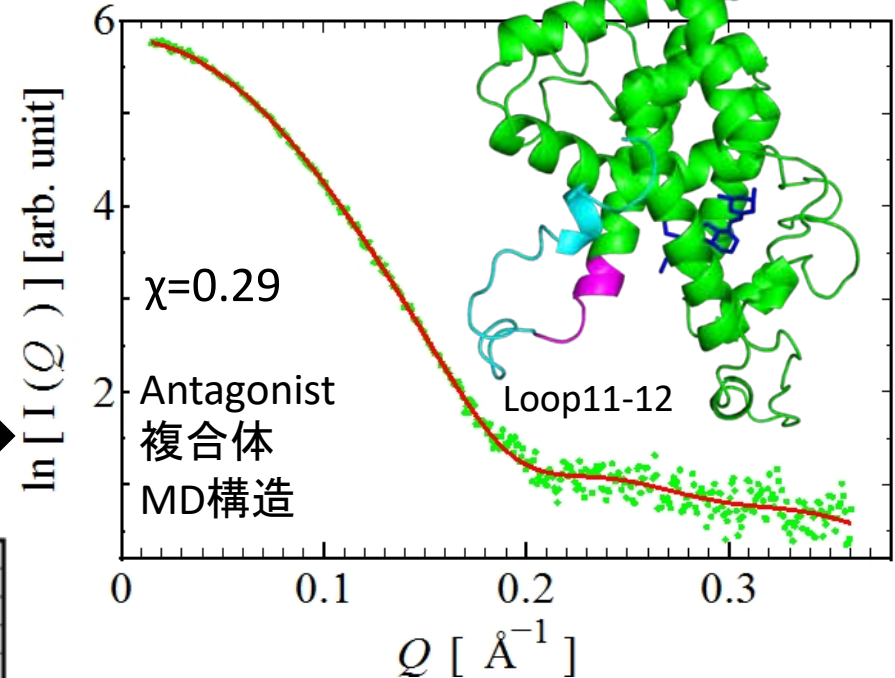
(比較用)



入口が広がると、 $\chi$ が低くなる



100 ns MD中で、  
最も $\chi$ の低い構造のプロファイル



アポ体同様に、ポケット入口が開いた構造をとっていた。

## まとめ

- 生体分子の動きが機能に重要
- 分子動力学シミュレーションでは、様々な力場が提案され、今も継続して改良中である
- 分子動力学シミュレーションの解析は、その機能ごとに様々である
  - 例：RMSD, RMSF, 相関行列, PCA等
- 分子動力学シミュレーションは、様々な応用されている。
  - 実験との連携も重要な点
  - 超並列計算への展開：レプリカ系の計算