

EX19707 (大阪大学推薦課題)

下山 紘充 (北里大学薬学部)

マルチスケールMDと剛体ドッキングによる、PPI反応過程の新しい計算手法の研究



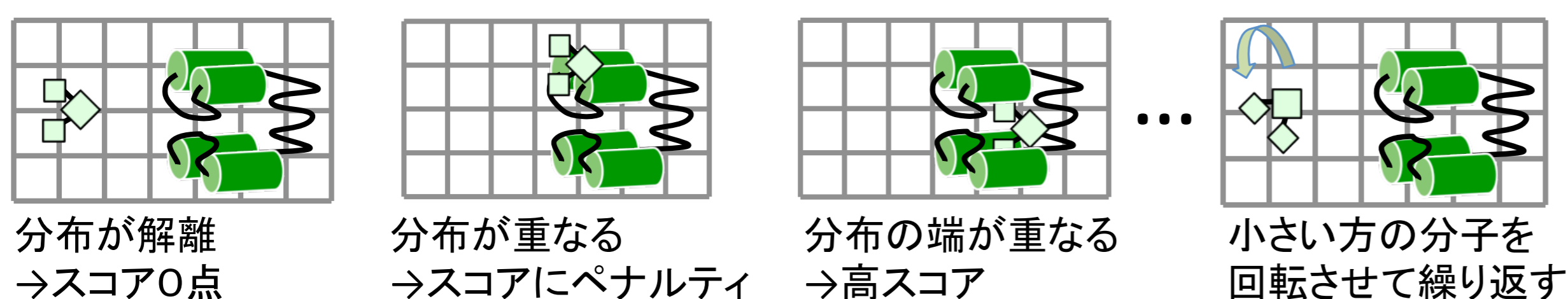
概要

細胞内シグナリングの大部分は蛋白質同士の相互作用(PPI)による結合・解離である。結合・解離をMDで繰り返し試行する方法では十分なアンサンブルを得るのは難しい。一方で、蛋白質を剛体として結合構造を予測するドッキングを用いると、MDと比較して、圧倒的に短時間で計算が可能である。

本研究ではMDによって蛋白質の柔軟な構造を多数サンプリングし、剛体ドッキングにかけることで、柔軟性と計算コストの削減を目的としている。さらに、高精度で計算コストの高い原子レベルのモデルと大まかで計算コストの低いアミノ酸レベルのモデルとを組み合わせたマルチスケールMDにより、更なる高速化を行う所存である。

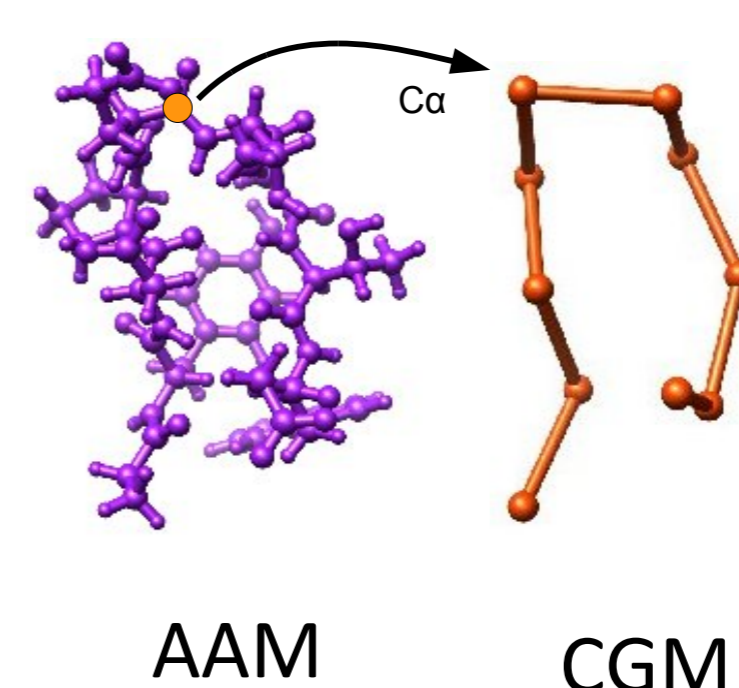
剛体ドッキング

原子をグリッド上の分布に変換(FFTのため)



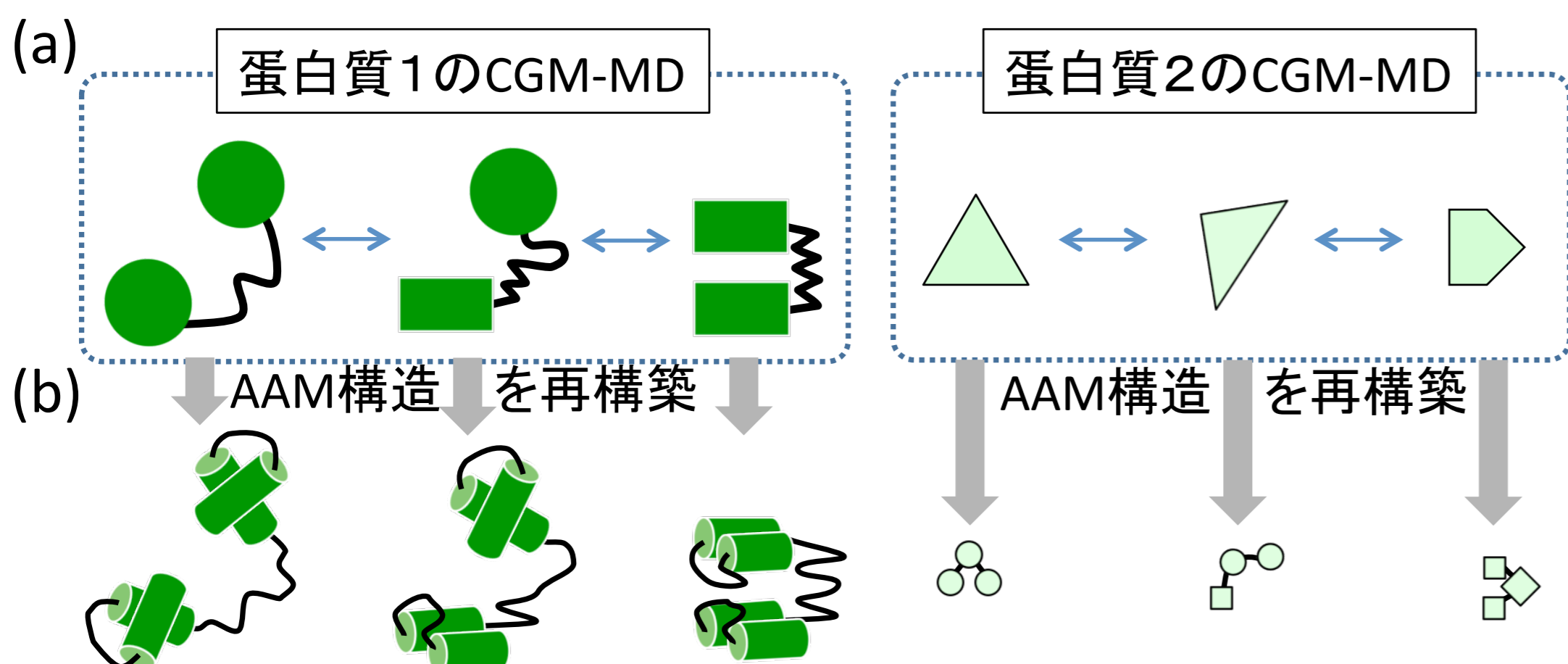
スコアが高い～自由エネルギーが低い...ように設計

AAMとCGM



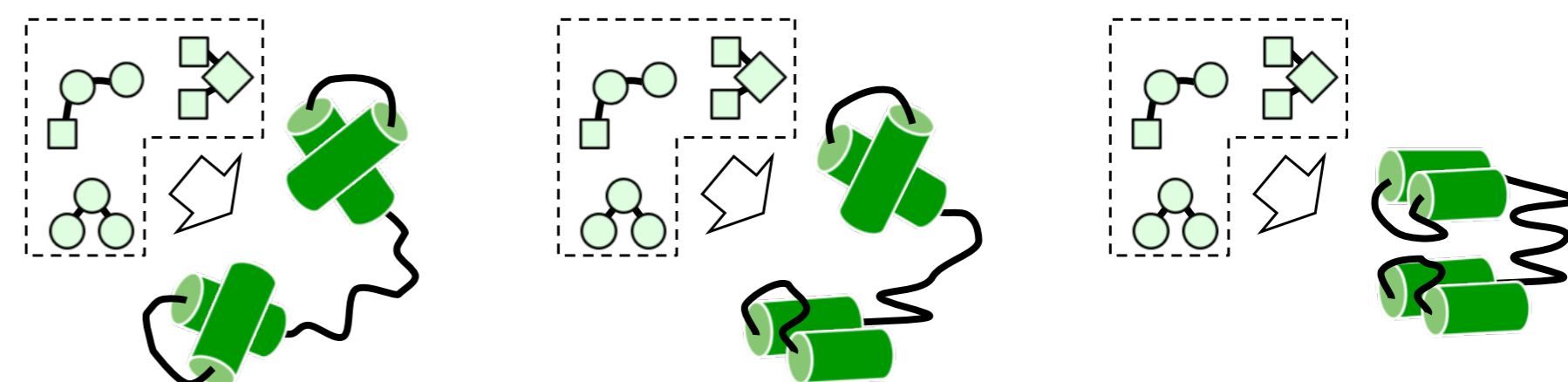
(左)原子レベルでは複雑で計算コストが高いが
(右)アミノ酸を一つの自由度にするだけで計算コストを大きく削減できる

コンセプト

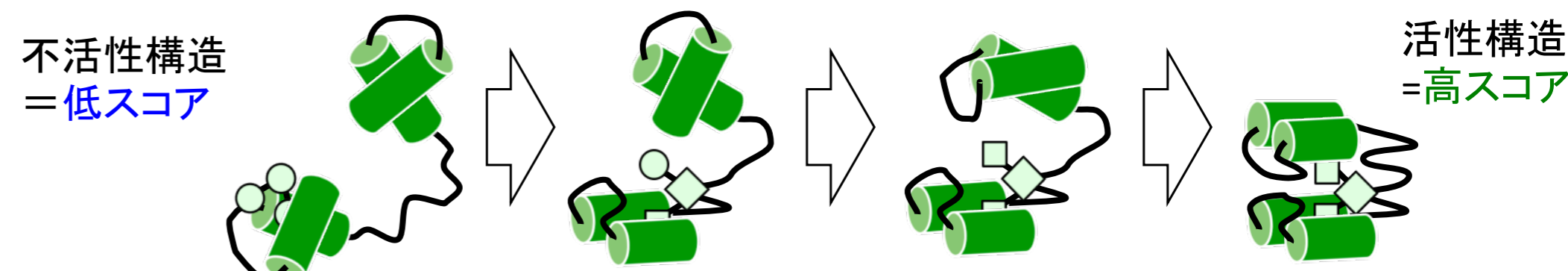


(a) CGMで素早く多様な構造をサンプリングする、(b) AAM構造を復元する、(c) AAM構造を総当たりでドッキングする、(d) スコアの高い順に並べる

(c) AAM構造を総当たりでドッキング



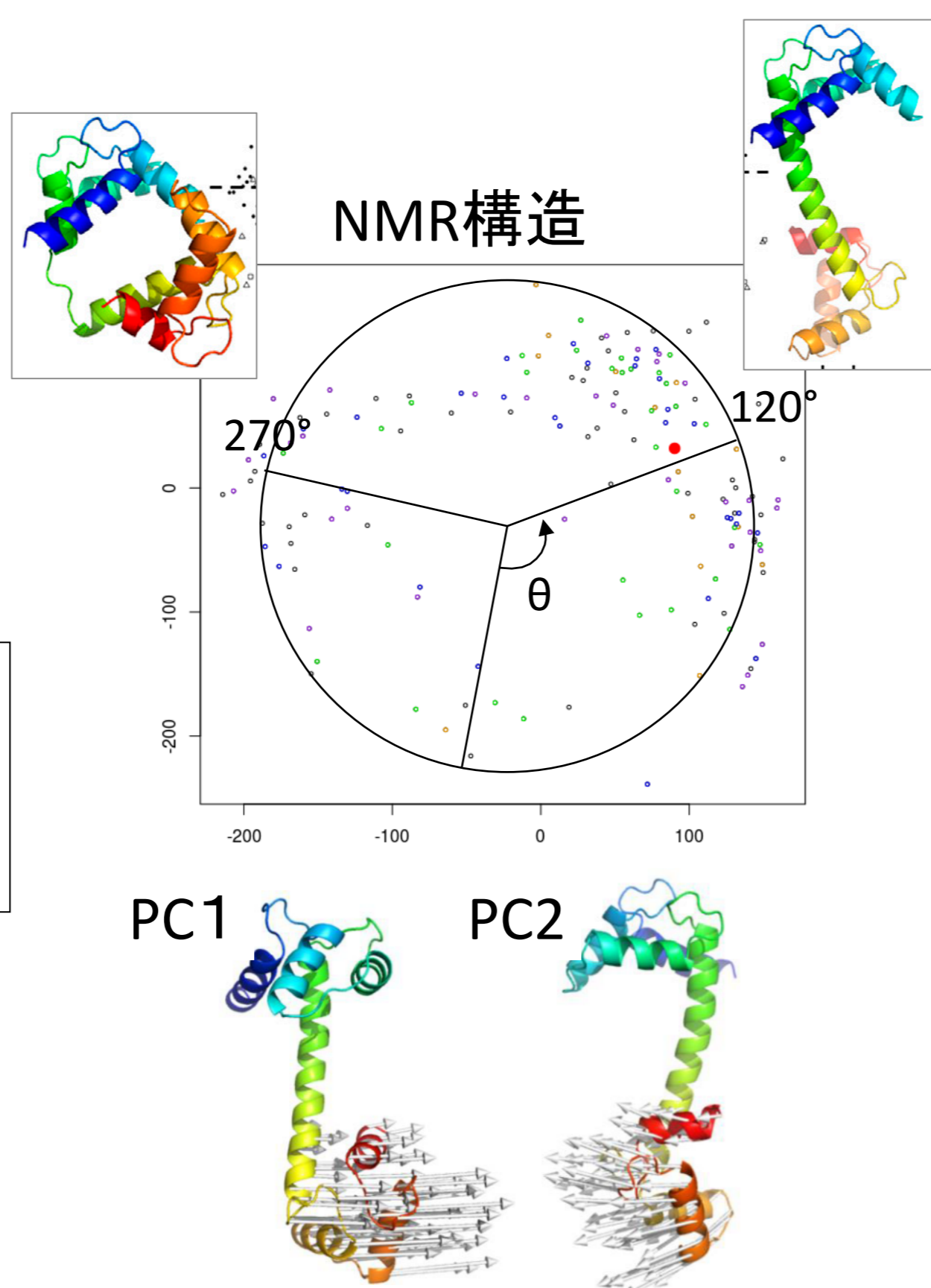
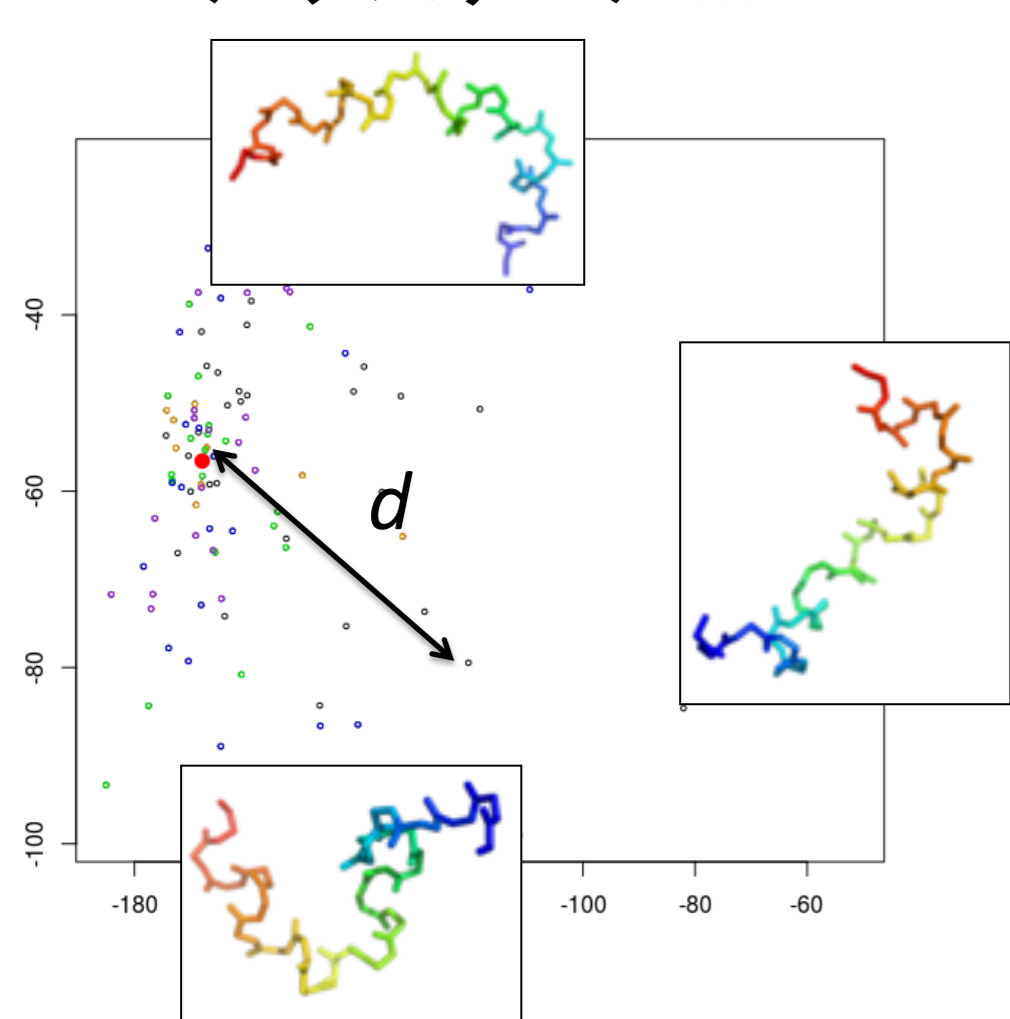
(d) 自由エネルギーの低い(スコアの高い)順に並べる→反応過程



現在の状況

構造の分布(主成分分析)

マルチスケールMD



ドッキング

θ - d 平面上のスコア

