

## 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

#### Novel Method to Study PPI Processes by Multi-Scale MD and Rigid-Docking

下山紘充  
北里大学薬学部

#### 1. 研究目的

本研究の目的は、蛋白質同士の情報伝達の実態である蛋白質間相互作用(PPI)の研究である。PPI の研究を効率的に行うため、MSDC-MD と呼ばれる新しい計算手法の開発を行った。また本研究では”coupled folding and binding”と呼ばれる PPI 現象の調査を行なった。具体的にはカルモジュリン(CaM)とカルモジュリン結合部位(CaMBD)の結合構造予測である。この研究の意義は、CaMBD が天然変性蛋白質であるため、通常は困難な複合体の CaMBD 構造を「単独で」サンプルした点にある。

#### 2. 研究成果の内容

MSDC-MD は CGM-MD と AAM-MD を組み合わせたマルチスケール MD に相当し、それにアンブレラサンプリングと呼ばれるサンプリング手法を併用する手法である。MSDC-MD を用いて CaMBD の自由エネルギー地形を算出した結果を図 1 に示す。比較のために通常の AAM-MD で算出した自由エネルギー地形を図 2 に示す。明らかに図 2 に比べ図 1 の方が広い範囲をサンプリングしている。例えば  $v_1 \leq -13$  の領域において図 2 のサンプルは明らかに足りていないが、図 1 は十分なサンプルを確保している。同様のことが  $v_2 \leq -4$  の領域のでも言える。CaMBD の天然構造は  $-43.5 \leq v_1 \leq -28.5$ 、 $11.5 \leq v_2 \leq 26.5$  のくぼみ (図 1) に対応し、それより低い多谷構造が観測された。

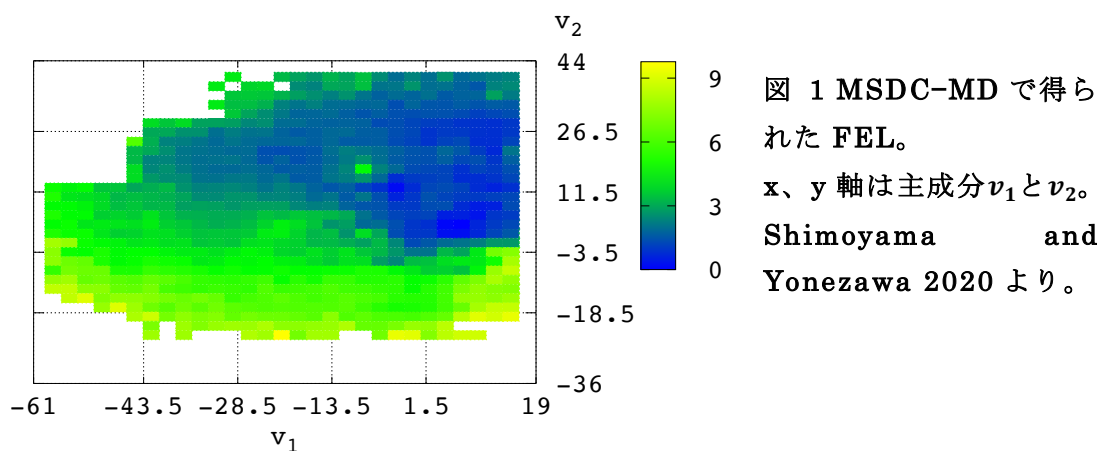


図 1 MSDC-MD で得られた FEL。  
x、y 軸は主成分  $v_1$  と  $v_2$ 。  
Shimoyama and Yonezawa 2020 より。

この多谷構造は、CaMBD が IDP である熱力学的理由であると考えられる。具体的に

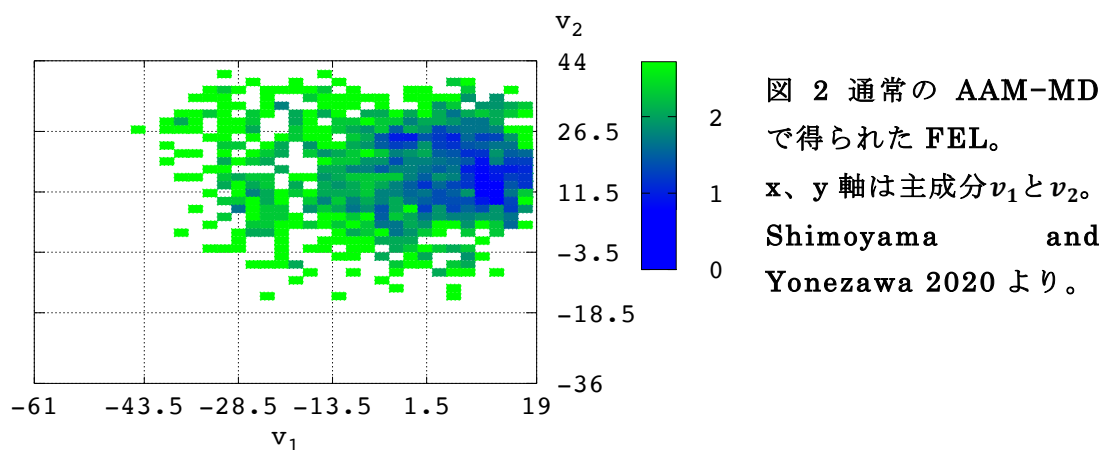


図 2 通常の AAM-MD  
で得られた FEL。  
x、y 軸は主成分  $v_1$  と  $v_2$ 。  
Shimoyama and  
Yonezawa 2020 より。

は  $-13.5 \leq v_1 \leq -19$ 、 $-3.5 \leq v_2 \leq 44$  の領域において天然状態より 3kcal/mol 程度低い自由エネルギー値が得られており、このため単独では秩序状態を取ることができないと考えられる。この自由エネルギー的損失は CaM との結合で補われると考えられる。

MSDC-MD によって天然構造に近い構造をサンプルすることに成功した (図 3a シアン)。CaM についても簡易的な MSDC-MD を実行し、別々に得られた CaM と CaMBD をドッキングシミュレーションにかけたところ、図 3b の複合体構造が得られた。これは実験的に得られた図 3c とよく似ており、RMSD=4.8Åであった。

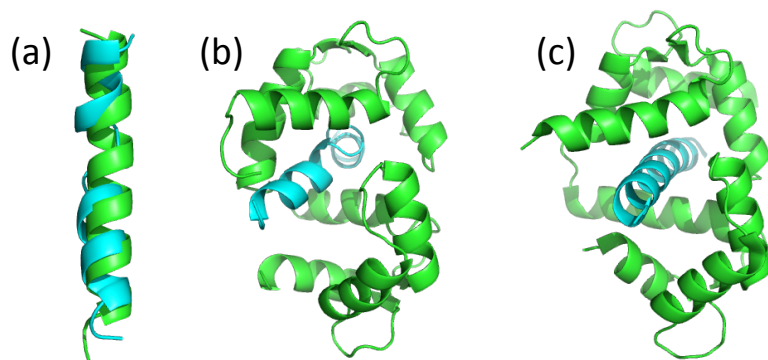


図 3 (a)実験で得られた CaMBD (緑) と MSDC-MD で得られた CaMBD (シアン)。(b)ドッキングシミュレーションで得られた CaM-CaMBD 複合体構造。(c)実験で得られた複合体構造(PDB ID 4Q5U)

### 3. 学際共同利用が果たした役割と意義

MSDC-MD は AAM-MD と CGM-MD を組み合わせる手法であり、計算時間がかかるのは AAM-MD である。また複数の AAM-MD を同時並列的に使用するため、多数のノードを必要とする手法でもある。本研究で高精度の AAM 構造が得られたのは学際共同利用のおかげである。その意義は PPI の実態の一端を解明した点にある。

### 4. 今後の展望

今後は CaM に対しても本格的な MSDC-MD を行い、自由エネルギー地形を算出していきたいと考えている。両者の完全なアンサンブルが得られれば、さらに精度の高い複合体構造の予測が可能になると考えられる。

5. 成果発表

(1) 学術論文

なし

(2) 学会発表

日本バイオインフォマティクス学会 2019 年年会 第 8 回生命医薬情報学連合大会

IIBMP2019

第 57 回日本生物物理学会

CBI 学会 2019 年大会

日本物理学会第 75 回年次大会

(3) その他

日本バイオインフォマティクス学会 2019 年年会 第 8 回生命医薬情報学連合大会

IIBMP2019 優秀口頭発表賞受賞

使用計算機	使用計算機 に○	配分リソース*	
		当初配分	追加配分
Cygnus	○	20000	0
Oakforest-PACS	○	20000	0
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。			