

課題名(タイトル):

高精度生体分子シミュレーションとインシリコスクリーニングへの応用

利用者氏名:

○渡邊 千鶴(1), 幸 瞳(1), 佐藤 朋広(1), 高谷 大輔(1), 神坂 紀久子(1), 津田 和実(1), 村山 大輔(1), 小山 志勇(1), 加藤 幸一郎(1), 石田 純一(1), 原田 俊幸(1), 沖山 佳生(1), 仙石 徹(1), 本間 光貴(1)

理研における所属研究室名: (1)生命機能科学研究センター 創薬分子設計基盤ユニット

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

本研究室では、疾患に関連したタンパク質に対して、ドッキングや分子動力学(MD)シミュレーション等を用いて、それらの機能を制御する低分子化合物や、ペプチドや核酸等の高分子をデザインする研究を行う。本年度は、三つの研究テーマについて HOKUSAI のリソースを用いて MD シミュレーション、QM ベースのフラグメント分子軌道法による電荷解析等を実施した。

2. ミトコンドリア病ターゲットとその活性化剤の複合体を元にした活性化メカニズムの解明

あるミトコンドリア病ターゲットとその活性化剤の複合体が得られているが、apo 構造と大きな座標の違いがない。活性化剤の存在により、ターゲットタンパク質のどの部位に影響があるかを明らかにするため、apo 構造と複合体でそれぞれ 200 ナノ秒のシミュレーションを 2 本、計 4 本実施した。その結果、活性化剤そのものを含めた複数の芳香環同士の間相互作用の伝播により、結合部位から約 15 Å 離れている、ターゲットの反応機構に関与する残基群について、apo 構造との動きの差異が観測された。

3. フラグメント分子軌道法による QM 電荷解析

昨年度に引き続き、量子化学計算に基づく力場構築を目標とした AI 開発用の量子化学計算データセットを作成した。タンパク質複合体構造の量子化学計算による原子電荷 (QM 電荷) を用いて QM 電荷予測のための AI の開発を行った。昨年度実施した polyQ10, TrpCage, Bromodomain の MD スナップショットに対して 1000 構造の FMO 計算 (MP2/6-31G*) を実施した。

得られた polyQ10, TrpCage, Bromodomain の FMO 計算結果から RESP 電荷を原子単位で抽出し、電荷予測 AI 用のデータセットとして利用した。構築した AI による原子電荷の予測は概ね成功していた。現在、本研

究を取りまとめた論文執筆中である。

4. FMO 用 FMO 計算データの蓄積

本研究室でこれまで開発してきた、FMO 計算プロトコルを用いて、PDB より選出した 3 Å 以下で、リガンドや金属分子を含まない純粋なアミノ酸配列のみで構成されるタンパク質約 8000 構造の中から、約 800 構造のタンパク質構造について FMO 計算 (MP2/6-31G*) を実施した。また、ChEMBL や PDBBind で活性値のある構造についても計算を実施している。

これらのデータについては、本研究室で開発している FMO データベース (<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>) に登録・公開する予定である。

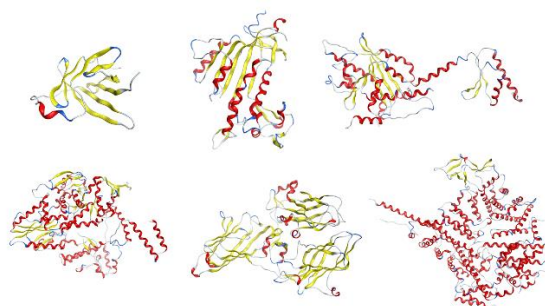


図 アミノ酸配列のみで構成される PDB 構造

5. まとめ

MD シミュレーションによって、反応機構に関与する残基群の振る舞いを観測することが出来た。また、FMO 計算を利用した QM 電荷予測 AI の構築、FMODB データ蓄積を行った。

6. 今後の計画・展望

次年度以降も、各メンバーが担当する創薬ターゲットタンパク質に対して、状況や課題に応じて MD シミュレーション、QM 計算などを実施する予定である。また、FMODB のデータ蓄積のため引き続き、PDB に収載されている構造に対して FMO 計算を実施していく予定である。

2019年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

1. Watanabe C, Watanabe H, Okiyama Y, Takaya D, Fukuzawa K, Tanaka S, Honma T, Development of an automated fragment molecular orbital (FMO) calculation protocol toward construction of quantum mechanical calculation database for large biomolecules, Chem-Bio Informatics Journal, 19, 5 - 18, 2019年3月

【口頭発表】

1. Chiduru Watanabe, “量子化学計算に基づくりガンド結合ポケット周辺の水素原子の構造解析”, CBI学会2019年大会(FS-14 第20回 FMO研究会「生命現象を量子構造生物学で解き明かす」口頭発表), 2019年10月, 東京・タワーホール船堀

【ポスター発表】

1. Chiduru Watanabe, Conformation analysis of hydrogen atoms around ligand-binding pocket based on quantum chemical calculation, Chem-Bio Informatics Society(CBI) Annual Meeting 2019, 2019年10月, 東京・タワーホール船堀
2. Hitomi Yuki, Development of an informatics system for predicting cardiotoxicity: 7. hERG prediction model based on docking simulation and interaction descriptors with hERG residues, Chem-Bio Informatics Society(CBI) Annual Meeting 2019, 2019年10月, 東京・タワーホール船堀