

プロジェクト名(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), 神坂 紀久子(1), 谷 紀彦(1), 増田 友秀(1), 加藤 幸一郎(1), 大山 達也(1), 沖山 佳生(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、(2)制御分子設計研究チーム

1. 本プロジェクトの研究の背景、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、量子化学計算、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、主に LSD1 の阻害活性予測のための機械学習用データとして、阻害剤化合物の量子化学計算を実施した。その他に、MD シミュレーション用の力場作成のための化合物の量子化学計算の実施、FMO DB データ収集のための計算を実施した。

2. 機械学習を用いた PCPA 誘導体の LSD1 活性値の予測

PCPA 骨格化合物(図 1)の LSD1 活性値を予測するための機械学習モデルを構築した。記述子には、量子化学計算で得られる原子電荷、HOMO, HUMO を用いた。本研究で得られた化合物 65 個を 53 個のトレーニングセット、12 個のテストセットに分けた。量子化学計算を実行するための化合物構造を作成した。初めに、cis と trans で高活性 2 構造の安定化モデルを MOE 生成した。配座を発生させ、Amber10:HET 力場、GB 溶媒モデルを用いて構築し、最安定構造を初期構造として生成した。残りの化合物は、この二つの化合物を鋳型として部分置換し、PCPA 骨格の重原子は固定して Amber10:HET 力場で構造最適化を行った。65 個の最適化した構造に対して Gaussian16 を用いて量子化学計算(HF/6-31++G**レベル)を実施し、記述子として PCPA 骨格重原子の原子電荷(図 1)、HOMO, LUMO を抽出した。

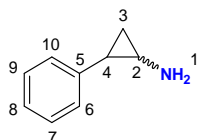


図 1 PAPA 骨格構造。各原子には、原子極性テンソル(APT)記述子をラベル付けするための番号を示す。

得られた記述子を用いて、目的変数 pKi とする機械学習モデルを Pipeline Pilot を用いて SVM で構築した。5-fold クロスバリデーションでは、回帰モデルは良好な性能($Q^2 = 0.61$ および $RMSE = 0.72$)を示した(図 2a)。テストセットでは、初期ヒット化合物 1c と活性の強い化合物 7c, 8c を含む 12 化合物を用いて、構築した回帰モデルの予測精度を評価した。図 2b は、実験値と予測値の pKi の相関を示したものです($R^2 = 0.81$, $RMSE = 0.62$)。この結果から、構築した回帰モデルは、テストセット化合物に対して良好な予測性能($R^2 = 0.81$)を有していることが示された。

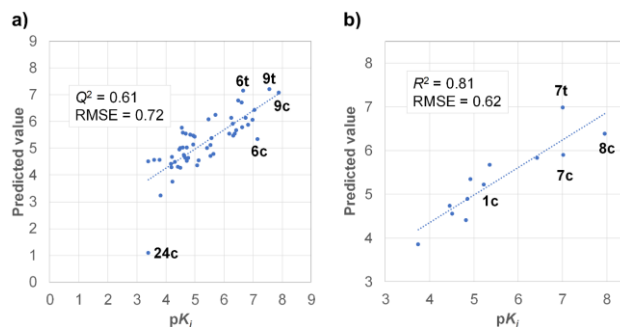


図 2 PCPA 誘導体の実験値と予測値の pKi の相関性。(a) トレーニングセットに対する 5-fold クロスバリデーション結果を示す。(b) 回帰モデルに基づくテストセットに対する相関を示す。

3. FMO DB 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 以下のタンパク質構造、また、DMP 等の創薬テーマに対するターゲットタンパク質と化合物複合体構造等について約 100 構造の FMO 計算(MP2/6-31G*)を実施した。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/FMO DB/>)に登録・公開する予定である。

4. まとめ

化合物の量子化学計算(MO 計算)を利用した QM 電荷、HOMO/LUMO 等を記述子とした LSD1 活性値予測 AI

を構築し、 $R^2=0.81$ の良い予測モデルを構築することが出来た。本研究で用いた化合物の量子化学計算結果を記述子とした活性値予測モデルの有用性について示した。加えて、DMP 等の創薬テーマにおける FMO 計算を実施し、化合物とターゲットタンパク質の分子認識機構を解明した。また、FMO DB 用のデータ蓄積にも努めた。

5. 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 QM 計算、MD シミュレーションなどを実施する予定である。また、FMO DB 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。

2022 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

1. Niwa H, Watanabe C, Sato S, Harada T, Watanabe H, Tabusa R, Fukasawa S, Shiobara A, Hashimoto T, Ohno O, Nakamura K, Tsuganezawa K, Tanaka A, Shirouzu M, Honma T*, Matsuno K*, Umehara T*, Structure–Activity Relationship and *In Silico* Evaluation of *cis*- and *trans*-PCPA-Derived Inhibitors of LSD1 and LSD2, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 13(9), 1485–1492, 2022.

【口頭発表】

1. 渡邊千鶴、神坂紀久子、今井恭平、滝本大地、斎藤涼祐、栗田典之、岡山友樹、宮嶋起徳、吉本耀、原田一真、川下理日人、藤井真靖、森義治、田中成典、本間光貴、福澤薫、“FMO DB データ収集：高分解能 X 線結晶構造データに対する量子化学計算”、第 22 回日本蛋白質科学会年会、つくば・ハイブリッド(口頭発表 O2-01)
2. Chiduru Watanabe, Daisuke Takaya, Kikuko Kamisaka, Teruki Honma, “Development of FMO DB and Auto-FMO protocol through 2022”, CBI 学会 2022 年大会 2022 年 10 月 25 日、東京、船堀(口頭発表 O4-1)
3. 渡邊千鶴、“HPCI を活用した FMO データベースの構築”、第 15 回材料系ワークショップ・～計算・計測のデータ統合による材料開発の革新～、2023 年 2 月 16 日(木)(秋葉原 UDX、ハイブリッド開催)

【ポスター発表】

1. 渡邊千鶴、沖山佳生、安達基泰、古明地勇人、福澤薫、田中成典、本間光貴、“中性子線構造に基づいた HIV-1 プロテアーゼ活性中心のアスパラギン酸におけるプロトン構造の考察”、量子生命科学会 第 4 回大会 2022 年 5 月 26 日～27 日(神戸大学)