

プロジェクト名(タイトル):

分子動力学シミュレーション解析人工知能システムの応用研究

利用者氏名: 山根 努

理研における所属研究室名:

計算科学研究センター 分子デザイン計算知能ユニット

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

本プロジェクトは、これまで分子動力学シミュレーション解析人工知能システム(gini ツール)の研究開発を進めてきた。gini ツールは、分子動力学(MD)シミュレーションにより得られた、複数のトラジェクトリの中で、その違いをもっともよく表現している特徴量を探索し、MDシミュレーションの解析をより効率的に行うことを目的に開発されたプログラムである。我々は、gini ツールによる MD シミュレーションの効率的な解析を通して、薬剤の開発につなげることを目指している。そして、そのためにリガンドとタンパク質の間の相互作用のより詳細な記述を特徴量として用いることが望ましい。薬剤としてのリガンド分子は、ターゲットであるタンパク質の特定のサイトに独自の配置(ドッキングポーズ)で安定に結合する。そして、その安定性が薬を開発するうえで重要である。このような結合の安定性には、タンパク質とリガンド分子の間の相互作用が重要な寄与をしており、水素結合や塩橋のような強力な相互作用に加え、 π - π 相互作用や、双極子相互作用、 σ - π 相互作用といった、いわゆる”弱い相互作用”が多数存在しており、それらがリガンド分子のタンパク質への結合の安定性に重要な寄与をしていることが知られている。我々のグループでは、これらの相互作用をタンパク質の構造から検出することのできる相互作用記述子計算プログラム(intDesc)を開発しており、これまで、Protein Data Bank に登録されている、結晶構造のような静的な構造の評価を行うプログラムを開発してきた[1]。近年さらに MD シミュレーションなどを通じて得られるダイナミクスの過程の構造の相互作用記述子を算出するためのプログラム(intDesc-MD)を開発し、これまで環状ペプチドの膜透過過程の研究などに応用してきたが、新たにタンパク質-リガンド間相互作用の解析が可能となった。今年度は、HOKUSAI-BW を利用して、このプログラムの検証を行うために、インフルエンザウィルスの酵素であるノイラミニダーゼと、インフルエンザ薬であるオセルタミビル複合体の水中

での 105ns の MD シミュレーションを実行し、得られたトラジェクトリから、intDesc-MD を利用して、相互作用記述子の計算を行った。

2. 具体的な利用内容、計算方法

初期構造は、ノイラミニダーゼと、オセルタミビルの複合体の結晶構造(2qwk)を用いた。一辺が 79 Å の立方体のボックスにノイラミニダーゼ-オセルタミビル複合体の構造を配置し、水分子(TIP3P モデル)を 13479 個発生し、塩素イオンとカリウムイオンを 150mM になるように配置した。ノイラミニダーゼは力場として charmm36m を用いた[2]。また、オセルタミビルの力場は標準で準備されていないため、CGenFF にて作成した[3]。これらの分子シミュレーションのセットアップは、CHARMM-GUI を用いて行った[4]。分子動力学シミュレーションは、GENESIS 2.0.0 を用いた[5]。シミュレーションは NPT アンサンブルで、温度は 300K、圧力は 1atm とし、温度および圧力の制御は BUSSI の方法をもちいた。またシミュレーションの高速化のために、hydrogen mass repartitioning 法[6]を用いて 1step 3.5ns とし、RESPA 法[7]を用いて 105ns の MD シミュレーションを実施した。シミュレーション中の構造は、10.5ps 毎にサンプリングし、解析には 21ps 毎の 5000 フレームを用いた。

3. 結果

intDesc-MD は、タンパク質、リガンド、水分子、イオンの間に働く相互作用を異なるタイプの相互作用により表現する。本研究で用いたノイラミニダーゼ-オセルタミビル複合体の MD シミュレーションのトラジェクトリでは、74 種類の相互作用が検出された。これらのうちで、リガンド-タンパク質間の相互作用に関与しているもの上位 10 項目をピックアップした(図1a)。また、これらの相互作用の合計の経時変化を示す(図1b)。図より、最初 80-100 個程度観測されていたタンパク質-リガンド間の相互作用が、最初の 20ns 程度で 40-60 個程度まで減少し、そのままの状態を維持していることがわかる。これらの主要な原因は、リガンドとタンパク質間の vdw 相互作用の現象が大きな原因であり、これ

はシミュレーション中最初の 20ns でリガンドの位置がずれたことが影響している。しかしながら、リガンドとタンパク質の間に観測される静電相互作用 (L#Elec_NH_O#Pro など) の強力な相互作用が、シミュレーションを通して安定に維持しており、これらの影響でリガンドが解離することを防いでいたことが示された。

(a)

| 相互作用タイプ | 平均数 |
|------------------------|------|
| L#vdW#Pro | 9.71 |
| L#vdW#S1#vdW#Pro | 6.20 |
| L#vdW#S1#HB_OH_O#Pro | 4.13 |
| L#HB_NH_O#Pro | 3.99 |
| L#CH_O#S1#vdW#Pro | 3.82 |
| L#CH_O#Pro | 3.55 |
| L#CH_O#S1#HB_OH_O#Pro | 2.66 |
| L#vdW#S1#Elec_NH_O#Pro | 2.61 |
| L#Elec_NH_O#Pro | 2.05 |
| L#HB_NH_O#S1#vdW#Pro | 2.00 |

(b)

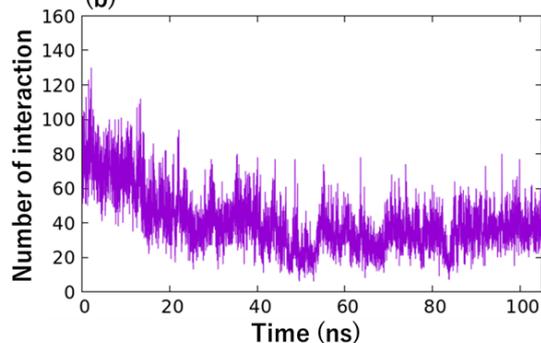


図1: intDesc-MD で求めた、リガンド-タンパク質間の相互作用。(a)10 種類の内訳。相互作用タイプの記述は、L:リガンド、S1:水、Pro:タンパク質を示し、2つの#で挟まれた部分にそれらをつなぐ以下の相互作用のタイプが記されている。vdW:van der Waals 相互作用、HB_OH_O:水素結合(OH-O)、HB_NH_O:水素結合(NH-O)、CH_O:CH-O 相互作用、Elec_NH_O:静電相互作用(NH-O)(a) 観測された相互作用タイプのうち平均個数の多い 10 種類の相互作用の総和の経時変化。

4. まとめ

新たに開発した、相互作用記述子計算プログラム intDesc-MD によるリガンド-タンパク質間相互作用解析版を用いることで、リガンドの周囲における様々な相互作用の数の割合および、その経時変化から、タンパク質とリガンドの間の結合の安定性維持の特徴に関する知見を得ることができた。

5. 今後の計画・展望

本研究で明らかになった方法を用いることでえられる、タンパク質-リガンド間の結合安定性維持の特徴を解析する

ことにより、リガンドの結合安定性の予測などに応用ができると期待される。今後は、多数のタンパク質-リガンド複合体についての MD シミュレーションを本研究で用いた手法で解析をすることにより、予測可能性などの検証を試みたいと考えている。

引用文献

- [1] Ohta, Masateru, et al. "intDesc: Software for comprehensive and precise identification, visualization, and enumeration of ligand-protein interactions", in preparation.
- [2] Huang, Jing, et al. "CHARMM36m: an improved force field for folded and intrinsically disordered proteins." *Nature methods* 14.1 (2017): 71-73.
- [3] Vanommeslaeghe, Kenno, et al. "CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields." *Journal of computational chemistry* 31.4 (2010): 671-690.
- [4] Jo, Sunhwan, et al. "CHARMM-GUI: a web-based graphical user interface for CHARMM." *Journal of computational chemistry* 29.11 (2008): 1859-1865.
- [5] Kobayashi, Chigusa, et al. "GENESIS 1.1: A hybrid-parallel molecular dynamics simulator with enhanced sampling algorithms on multiple computational platforms." (2017): 2193-2206. Jung, Jaewoon, et al. "GENESIS: a hybrid-parallel and multi-scale molecular dynamics simulator with enhanced sampling algorithms for biomolecular and cellular simulations." *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 5.4 (2015): 310-323.
- [6] Jung, Jaewoon, et al. "Optimized hydrogen mass repartitioning scheme combined with accurate temperature/pressure evaluations for thermodynamic and kinetic properties of biological systems." *Journal of Chemical Theory and Computation* 17.8 (2021): 5312-5321.
- [7] Tuckerman, M. B. B. J. M., Bruce J. Berne, and Glenn J. Martyna. "Reversible multiple time scale molecular dynamics." *The Journal of chemical physics* 97.3 (1992): 1990-2001.