

課題名(タイトル):

Application of biomolecular simulation with high accuracy to *in silico* screening

利用者氏名:

○渡邊 千鶴(1)、幸 瞳(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 制御分子設計研究チーム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係する課題との関係
理研の創薬・医療技術基盤プログラム (DMP) プログラムに基づく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 MD シミュレーションなどの方法を用いて、それらの機能を制御する低分子化合物や、ペプチドや核酸などの高分子をデザインする研究を行う。加えて、PDB に登録された一般的もしくは注目度の高い疾病関連タンパク質について、その分子認識機構の解析をサポートするため、量子化学計算の一種であるフラグメント分子軌道(FMO)法によって計算し、創薬分子とタンパク質間の相互作用エネルギー解析を行う。その際、計算された FMO データは、本研究室で開発している FMO データベース(FMODB)にてデータ蓄積も行う。

2. アポタンパク質の相互作用データ解析

2017 年よりアポタンパク質構造を用いて FMO 計算を行い、その計算結果を順次データベースに登録している。登録されている大規模な数(679 個)のアポタンパク質構造の計算データを用いて、アミノ酸の性質(電荷、中性極性、疎水性、芳香環)が分子内相互作用エネルギーにどの程度影響するかについて統計的に解析した。

図1はアミノ酸残基ペア間の total IFIE の平均エネルギー値(a)、分散相互作用(DI)の平均エネルギー値(b)である。Total IFIE では、予想通り正負の電荷を持つ残基ペアが最も強い平均エネルギー値を示し、次いで荷電残基と中性極性残基のペア、中性極性残基のペア、疎水性残基のペアの順に強い平均相互作用エネルギーを示した。タンパク質の安定性は残基間の相互作用エネルギーに依存するため、このような統計的な解析を行うことで、タンパク質の三次構造や機能を理解し、また抗原-抗体相互作用やペプチドベースの医薬品設計にも応用できる。一方、(b)の平均 DI 値では、荷電残基ペアを除くと、芳香環を持つ残基ペアが顕著な引力相互作用エネルギーを示している。特に芳香環を両方の残基に持つペアが最も強い相互作用を示しており、分子内の安定性を促進する可能性がある CH/ π や

π - π 相互作用が特徴的に表れていることがわかる。さらに、同じ構造に対して MM 法で計算を行い、FMO 法のエネルギー値と比較を行ったが、MM 法では総じて total IFIE が FMO 法より低く見積もられ、芳香環を含む残基ペアのファンデルワールス相互作用エネルギーも、DI よりも過小評価される傾向があった。MM 法と比較すると FMO 法は π - π および CH- π 相互作用をより正確に評価できる可能性が示唆された。

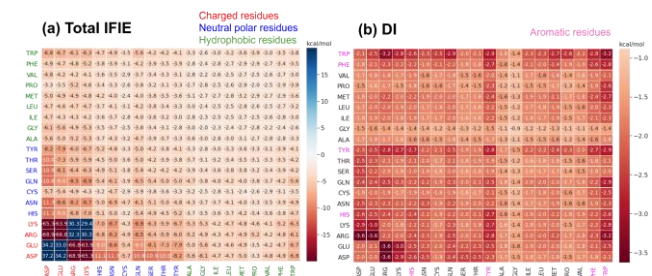


Figure 1. The mean energy value for each amino acid residue pair. (a) total IFIE (b) DI

3. FMODB データ収集

これまで FMODB ではアポタンパク質、タンパク質-リガンド複合体などを中心にデータ収集を行ってきた。モダリティ創薬に向けたデータ収集に向けて、抗原-抗体、核酸などのデータの収集を開始した。それらの分子系に対応するため、本研究室で開発している Auto-FMO プロトコルの改良も合わせて実施した。加えて、核酸塩基、糖鎖タンパク質のフラグメント分割を簡便に実施するため、MOE をベースとした FMOe(<https://github.com/drugdesign/FMOe>)の開発にも取り組んだ。

4. 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。

2024 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

1. K. Kamisaka, S. Nagase, C. Watanabe, D. Takaya, H. Yuki, T. Honma “Statistical analysis of interactions among amino acid residues in apo structures using fragment molecular orbital method” Chem-Bio Informatics J., 24, 25-47 (2024). <https://doi.org/10.1273/cbij.24.25>
2. H. Moriwaki, Y. Kawashima, C. Watanabe, K. Kamisaka, Y. Okiyama, K. Fukuzawa, and T. Honma, “FMOe: Preprocessing and Visualizing Package of the Fragment Molecular Orbital Method for Molecular Operating Environment and Its Applications in Covalent Ligand and Metalloprotein Analyses” J. Chem. Info. Model. 64, 6927-6937 (2024). <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.4c01169>

【口頭発表】

1. Chiduru Watanabe, Kikuko Kamisaka, Chie Takemoto, Norihiko Tani, Tomohiro Sato, Toru Sengoku, Yoshio Okiyama, Progress of data collection in FMO database and efforts to evaluate structural qualities of biological macromolecules using quantum chemical interaction energy analysis, CBI 学会 2024 年大会, 2024 年 10 月、タワーホール船堀

【ポスター発表】

1. Kikuko Kamisaka, Chiduru Watanabe, Daisuke Takaya, Teruki Honma, Recent Developments of FMO DB in 2024: Efforts Towards Utilization of FMO data, CBI 学会 2024 年大会, 2024 年 10 月、タワーホール船堀
2. Chiduru Watanabe, Kikuko Kamisaka, Teruki Honma, Development and Applications of FMO DB:
3. A Quantum Chemical Database for Biomolecular Interactions, RIKEN BDR Symposium 2025, 4 Mar 2025, RIKEN Kobe.