

カスケード選択型分子動力学シミュレーションを基盤とした

創薬支援シミュレーション手法の開発と応用研究

Developments of Computational Methods for Drug Design Based on Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD) and its Applications

原田 隆平

筑波大学計算科学研究センター

1. 研究目的

細胞膜を介して薬剤分子を生体内に取り込み、疾患原因となる標的タンパク質と結合して活性を阻害させ、細胞膜を介して薬剤分子を生体外へ排出するプロセスにおいて、膜透過に伴う薬剤分子の構造変化および自由エネルギープロファイルを解析することは、創薬研究において極めて重要な情報を提供する。薬剤が膜透過する素過程を解明する上で、計算科学的な立場から分子動力学(Molecular Dynamics; MD)は透過過程の構造変化を原子レベルの分解能で追跡可能であり、強力な研究手法として注目されている。しかしながら、従来の MD に基づき、現実的な計算コストで薬剤分子の膜透過機構を抽出することは困難である。何故ならば、現状の MD が追跡可能な時間スケールが、実際に薬剤分子が膜透過を実現するために要する時間スケールと比較して極めて短いからである。以上の研究背景から、現実的な計算コストで薬剤分子の膜透過プロセスを抽出可能な方法としてプロジェクト代表者らが開発した「カスケード選択型分子動力学 Parallel Cascade Selection MD (PaCS-MD)」を適用する。PaCS-MD は生体機能に重要な構造揺らぎを持つ分子構造を複数個選択し、選択した初期構造から独立かつ並列な短時間 MD をリスタートすることで「稀に起こる重要な構造揺らぎ」の発生確率を上昇させ、ターゲット構造へ向う構造遷移を促進する。本研究では、PaCS-MD を中分子環状ペプチドの膜透過シミュレーションに適用し、意図する中分子環状ペプチド生体膜を透過する構造遷移を特定する。

また、細胞内に薬剤が取り込まれた後、標的タンパク質と結合する素過程を抽出するため、PaCS-MD を拡張する。薬剤との結合プロセスは実験では観測することが難しいが、原子レベルの分解能で結合プロセスを解析可能になれば、有益な設計情報を提供できる。本プロジェクトでは、標的タンパク質と薬剤結合プロセス抽出に PaCS-MD を応用する。具体的には、従来の PaCS-MD はタンパク質単体の構造変化 (レアイベント) を抽出するために適用されてきたが、適用範囲を拡大して薬剤 (リガンド) との結合プロセスを

考慮する. 効率的にリガンド結合プロセスを抽出する戦略として, リガンド単体でなく凝集しない程度の高密度リガンド混雑環境を考慮して標的タンパク質との結合プロセスを抽出する. つまり, リガンド単体の希薄環境と比較すると標的タンパク質とリガンドの結合確率が上昇し, 効率的に結合プロセスを抽出することが期待される.

本プロジェクトの研究概要をまとめると, (1) PaCS-MD に基づく中分子環状ペプチドの膜透過性評価および自由エネルギー計算, (2) 標的タンパク質と薬剤の結合プロセス抽出の 2 つの創薬支援シミュレーション手法の開発, (3) 実際の薬剤にこれらの手法を適用した応用研究を推進する.

2. 研究成果の内容

本報告書ではプロジェクト実施項目のうち大きな研究成果が得られた(2)の標的タンパク質と薬剤の結合プロセス抽出に関して記載する. 研究目的に記載した通り, 高密度リガンド混雑環境において PaCS-MD を実行し, リガンド結合に伴う複合体形成プロセスの抽出に成功した. 手法名は, ligand-binding PaCS-MD (ld-PaCS-MD) と命名した. ld-PaCS-MD の計算スキームを図 1 に示す.

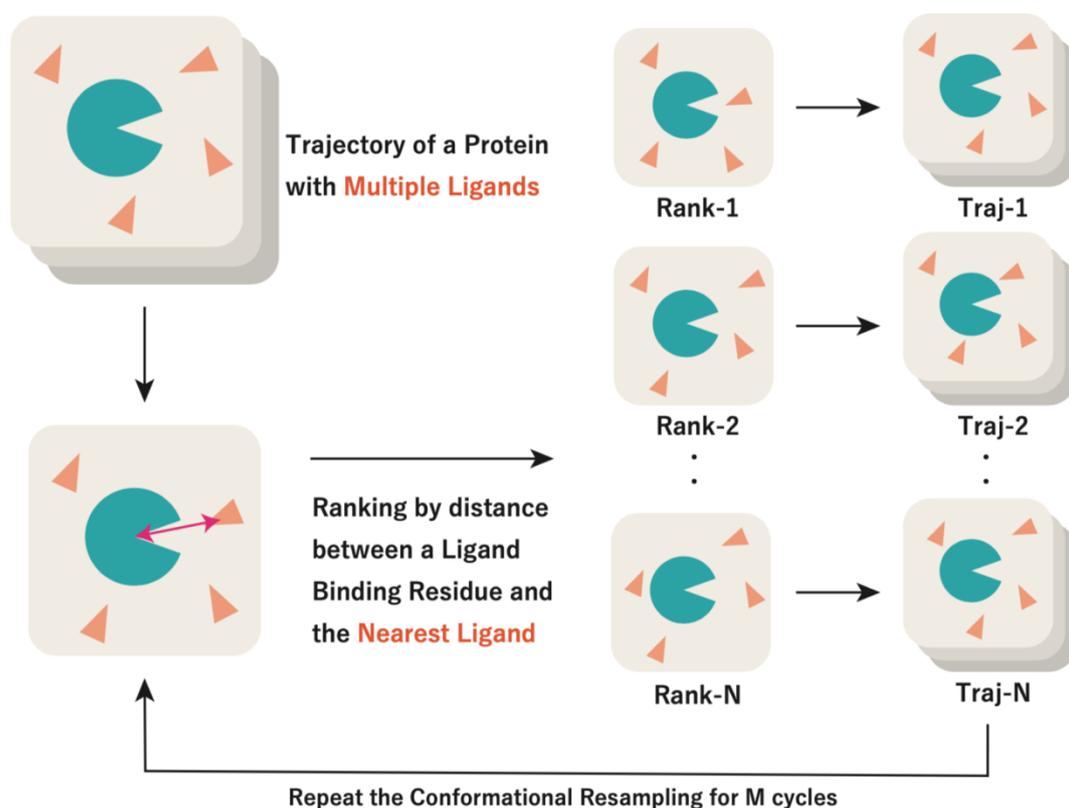


図 1: ld-PaCS-MD の計算スキーム

ld-PaCS-MD では、活性部位とリガンドの重心の距離が近い MD スナップショットを意図的に選択し、短時間 MD を繰り返す。複数のリガンドを配置することで、より効率的にリガンド結合プロセスを抽出することができる。

アプリケーションとして SARS-CoV2 メインプロテアーゼ (図 2 左) のリガンド結合プロセスを ld-PaCS-MD により抽出した。図 2(右)に示すように、ld-PaCS-MD のサイクルに対して活性部位とリガンドの重心距離が減少して収束しており、4つの異なるリガンドに対して 1つの試行を除き全ての試行でリガンド結合プロセスの抽出に成功していることが分かる。このアプリケーションは ld-PaCS-MD のサンプリング効率の高さを示している。

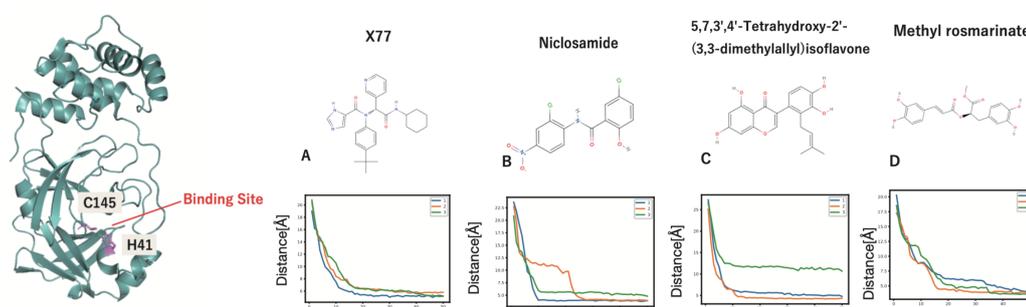


図 2: (左) SARS-CoV2 メインプロテアーゼ (右) リガンド結合プロファイル

3. 学際共同利用が果たした役割と意義

PaCS-MD を基軸とした計算手法の開発は、異なる初期条件から独立に複数の MD を実行することが必要である。この分散型 MD を実行するにあたり、複数の計算ノードおよび MD を高速に実行可能な演算加速器を搭載した計算機が必要となる。この点において学際共同利用が果たした役割は大きく、Cygnus が保有する複数の計算ノードを有効に活用することで、研究室レベルのクラスタ計算機では実現不可能な大規模計算を可能とし、手法開発を加速することができた。

4. 今後の展望

PaCS-MD を基軸とした膜透過プロセス抽出、リガンド結合プロセス抽出が実現可能となってきたので、これらの計算手法を公開するための整備に移る。また、計算手法を適用した応用研究に移行する。更に、計算手法およびアプリケーション結果を論文にまとめ、投稿する。

5. 成果発表

(1) 学術論文

Teruyuki Takahashi, Ryuhei Harada, Yasuteru Shigeta, “Distribution of Counter Ions in Negatively-charged Lipid/Water/Air Interface: Molecular Dynamics Study”, *Chemistry Letters*, 49, 361-363 (2020)

Takunori Yasuda, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “The Dynamics of S-adenosyl-methionine and S-adenosyl-homo-cysteine in Mouse Dnmt1 is Driven from their Structural Flexibilities”, *Chemistry Letters*, 49, 785-788 (2020)

Hayato Aida, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “Regenerations of Initial Velocities in Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD) Enhance the Conformational Transitions of Proteins”, *Chemistry Letters*, 49, 798-801 (2020)

Rikuri Morita, Kentaro Nakano, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “The Molecular Mechanism on the Actin-Binding Domain of the Alpha-Actinin Ain1 Elucidated by Molecular Dynamics Simulations and Mutagenesis Experiments”, *The Journal of Chemical Physics B*, 124, 8495-8503 (2020)

Takunori Yasuda, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “Efficient Conformational Sampling of Collective Motions of Proteins with Principal Component Analysis Based Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60, 4021-4029 (2020)

Ryuhei Harada, Kota Yamaguchi, Yasuteru Shigeta, “Enhanced Conformational Sampling Method Based on Anomaly Detection Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics: ad-PaCS-MD”, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 16, 6716-6725 (2020)

Rikuri Morita, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “Rearrangements of Water Molecules in Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics Enhance Structural Explorations”, *Bulletin Chemical Society of Japan*, 94, 97-105 (2020)

Takunori Yasuda, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “The Folding of Trp-cage is Regulated by Stochastic Flip of the Sidechain of Tryptophan”, *Chemistry*

Letters, 50, 162-165 (2020)

Ryuhei Harada, “re Event Sampling of Proteins Based on Distributed Molecular Dynamics Simulations”, *Japan Society of Theoretical Chemistry*, 3, 9-16 (2021)

Koki Yanagi, Ryuhei Harada, Yuki Mitsuta, Yasuteru Shigeta, “Membrane Permeability Evaluated from Solvation Free Energy Calculation of Cyclic Dipeptide”, *Journal of Computer Chemistry Japan*, 19, 125-127 (2021)

(2) 学会発表

保田拓範, 重田育照, 原田隆平, “The Analyses of Dynamic Properties of Dnmt1 and Cofactors Based on All-atom Molecular Dynamics Simulations”, 第 20 回 日本蛋白質科学会 年会 (ポスター発表)

會田勇斗, 重田育照, 原田隆平, “Development of de novo Method for Searching Protein-Ligands Binding Pathway: Ligand-Docking Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (ld-PaCS-MD)”, 第 20 回 日本蛋白質科学会 年会 (ポスター発表)

Takunori Yasuda, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “Theoretical Analyses on Dynamic Properties of DNA methyltransferase 1 and its Cofactors Based on All-atom Molecular Dynamics Simulations”, 第 58 回 日本生物物理学会 年会 (ポスター発表)

Hayato Aida, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “A Development of Ligand Docking Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (ld-PaCS MD) and its Applications”, 第 58 回 日本生物物理学会 年会 (ポスター発表)

原田隆平, 山口孝太, 重田育照, “PaCS-MD と異常検知を援用したレアイベントサンプリング法の開発”, 第 34 回 分子シミュレーション討論会 (ポスター発表)

森田陸離, 重田育照, 原田隆平, “モーフィングを利用してタンパク質の構造遷移を効率よく評価する”, 第 34 回 分子シミュレーション討論会 (ポスター発表)

會田勇斗, 重田育照, 原田隆平, “ld-PaCS-MD: PaCS-MD に基づくタンパク質-リガンド結合経路探索”, 第 34 回 分子シミュレーション討論会 (ポスター発表)

保田拓範, 森田陸離, 重田育照, 原田隆平, “マルチウォーカーの再配置に基づく効率的なタンパク質構造サンプリング法の開発”, 第 34 回 分子シミュレーション討論会 (ポスター発表)

(3) その他

原田隆平, 筑波大学若手教員奨励賞 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	○	45,000	—
Oakforest-PACS	—	—	—
※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。			