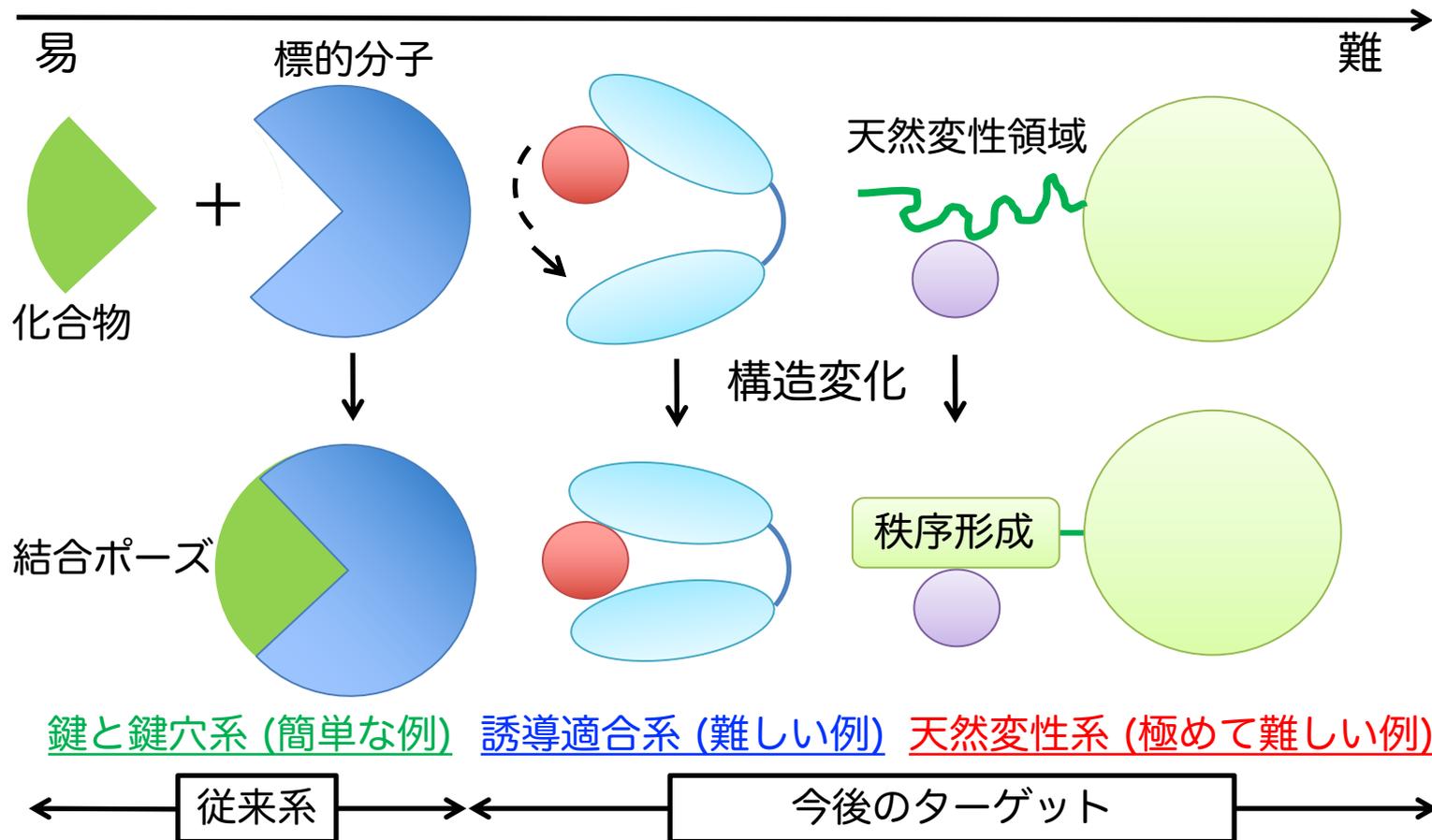


創薬研究を加速する 分子シミュレーション技術の創出

筑波大学 計算科学研究センター
計算メディカルサイエンス
計算生体分子医科学
原田 隆平

2021年6月9日 (オンライン)

合理的な創薬技術=分子シミュレーション技術 の確立に向けて

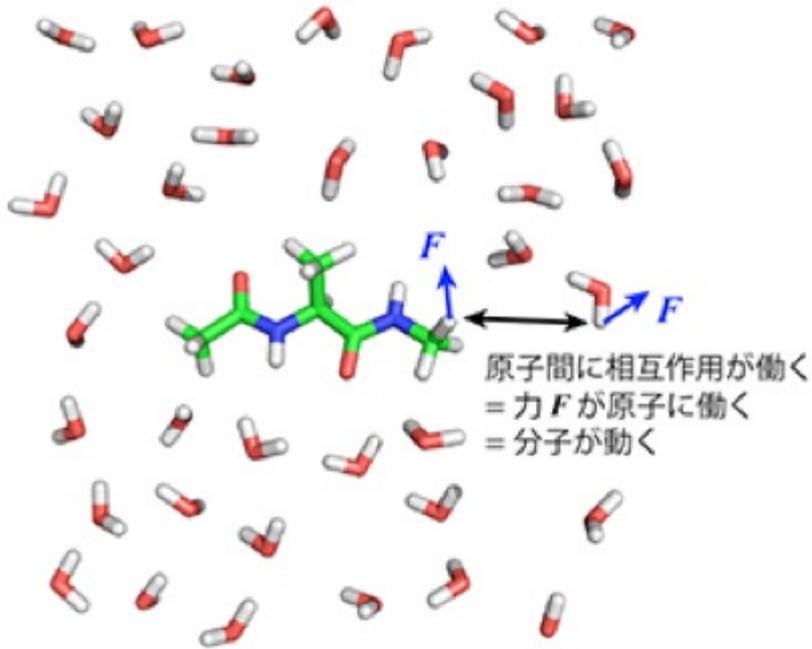


* 標的タンパク質の「どこ」に「どのように」「どのくらい強く結合」するのか？

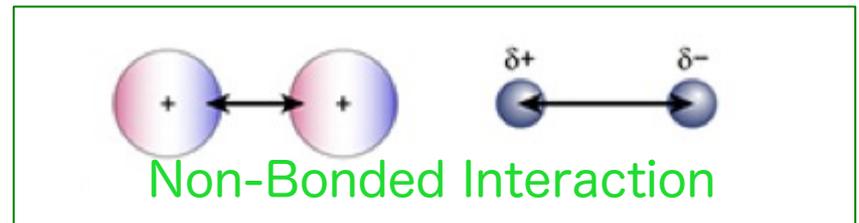
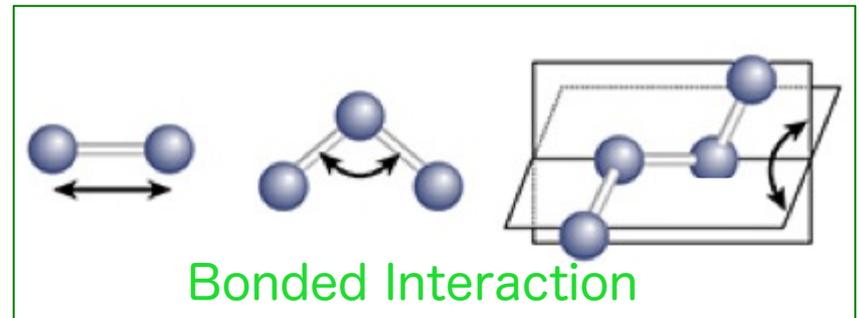
Calculation of Force (F)

Potential Energy of System:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{bond}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dihedral}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{elec}}$$

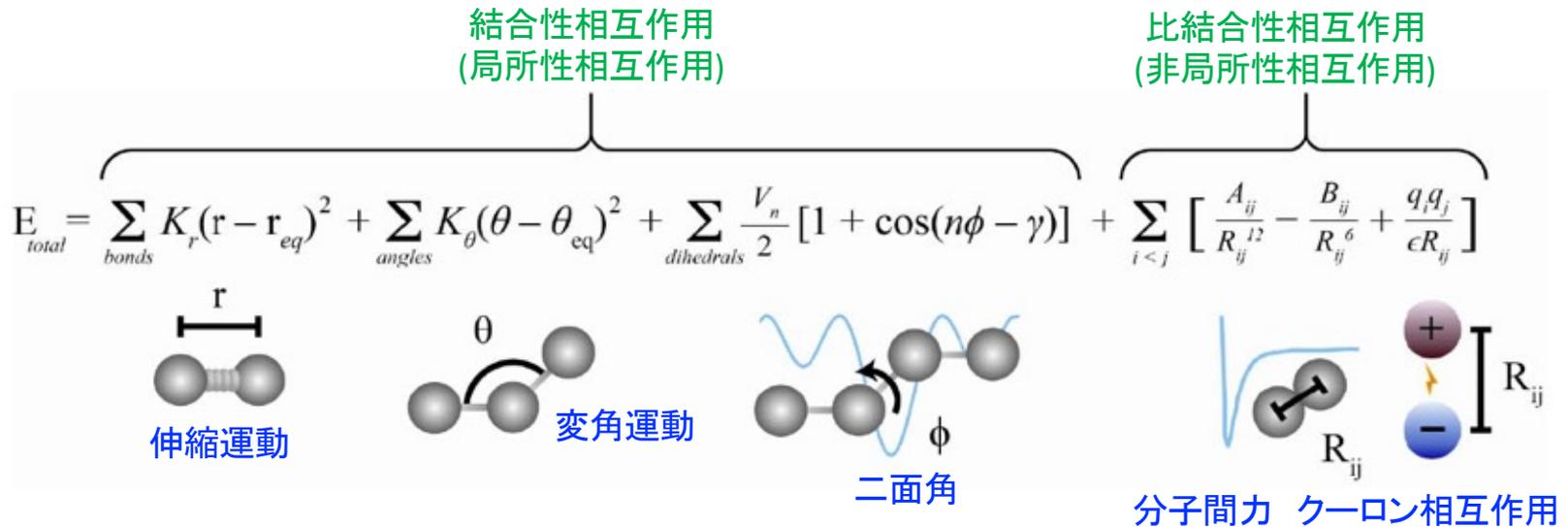


$$F = - dE_{\text{tot}}/dr$$



For all the atoms of system,
their coordinates are updated by $F = - dE_{\text{tot}}/dr$

経験的エネルギー関数 (ポテンシャルエネルギー)



- 原子から構成される生体分子をポテンシャルエネルギーにより相互作用させ、原子間に作用する力を計算.
- 相互作用の各項やパラメータの違いにより様々な理論モデルが存在.
例: **AMBER**, **CHARMM**, など.

* 計算コスト高い部分は、非局所性相互作用 (2体相互作用).
MD計算の高速化ではクーロン相互作用を効率良く計算するかが重要.

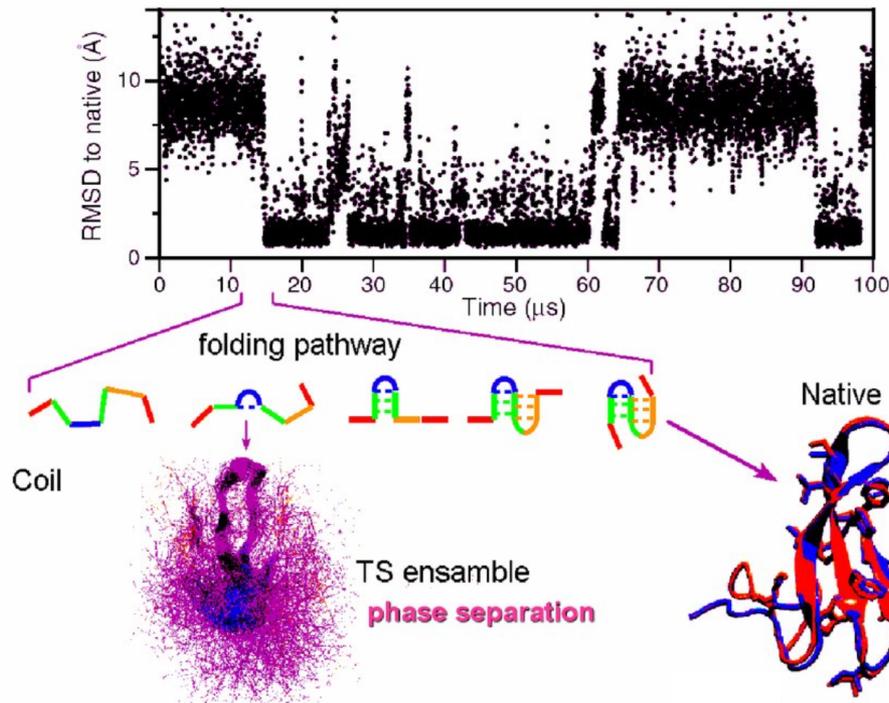
* 計算コストを軽減する粗視化モデルも提案されている.

MD専用計算機(ANTON)を用いた “力技”によるダイナミクス抽出

現在

数万原子系だと手元のGPUマシンを用いて数万原子系に関して数日で μs まで到達可能。
2010年から約10年経過したが、到達時間スケールはそれほど拡大していない。

FIP35 protein: simulation of folding
D.E. Shaw et al., Oct. 2010, *Science* **330**, 341



計算科学分野でのPh.D.を保有するShaw博士は
[1988年にヘッジファンドであるD.E.Shaw & Co.社
を立ち上げた。](#)

コンピュータ資源を活用した高度な数学的手法による
資産運用により現在では世界最大級の
ヘッジファンドとなる程に成功し、
2012年現在で従業員1100人以上、
運用資産は260億ドル(2兆円程度)となっている。
Shaw博士の個人資産は25億ドル(2000億円程度)
と見積もられている。

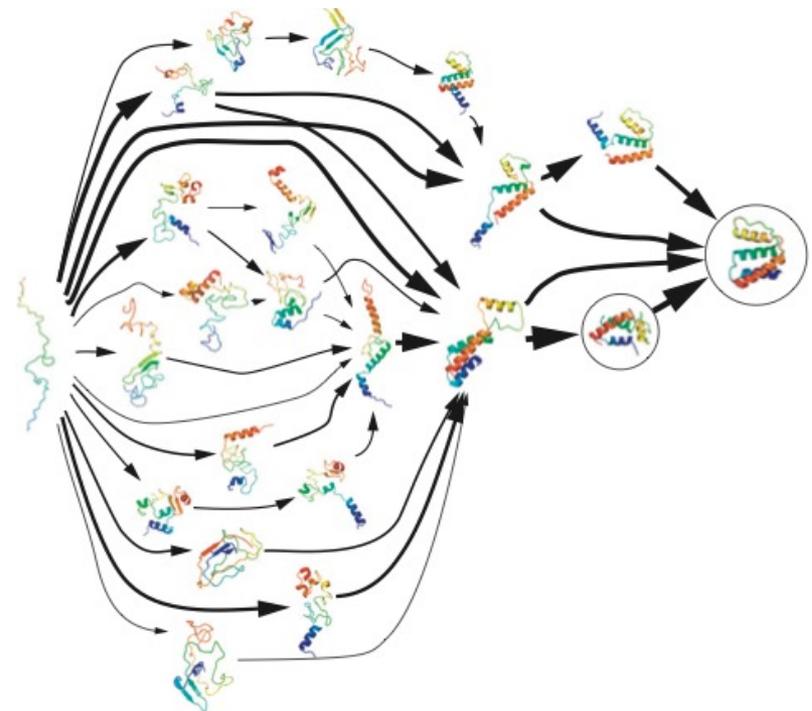
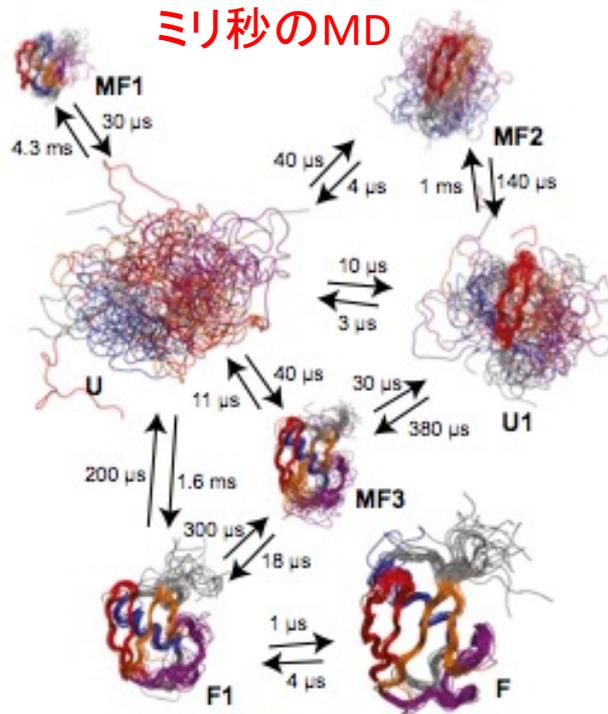
To Reproduce Biologically Relevant Rare Events

- ◆ Brute-force MD simulations by a special purpose machine like *ANTON*

Millisecond-order folding simulation of ubiquitin in explicit water by ANTON. (*PNAS*, 110, 5915, (2013). Fig. 1)

- ◆ Distributed computing by multiple and short-time MD simulations

Folding of ACBP represented by Markov state model. (*Curr. Opin. Struct. Biol.* 23, 58, (2013). Fig. 3)



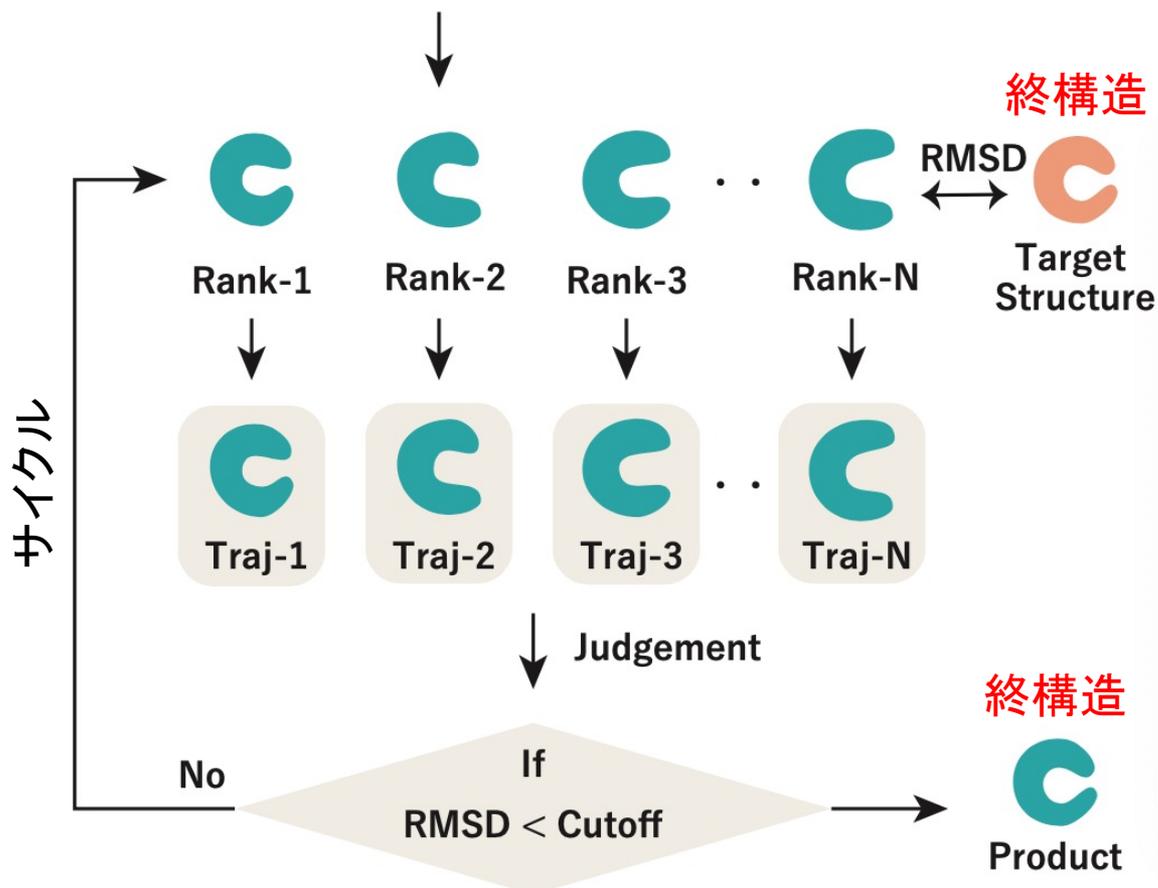
Trajectory type: Single/Long-time

Trajectory Type: Multiple/Short-time

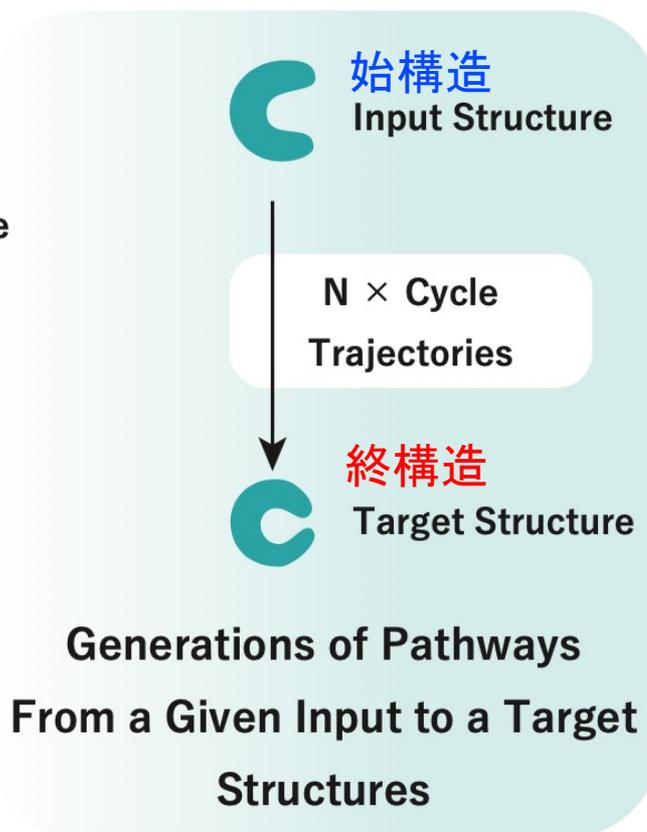
Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD)

短時間MDの繰り返しによるレアイベントサンプリング手法 [1]

始構造

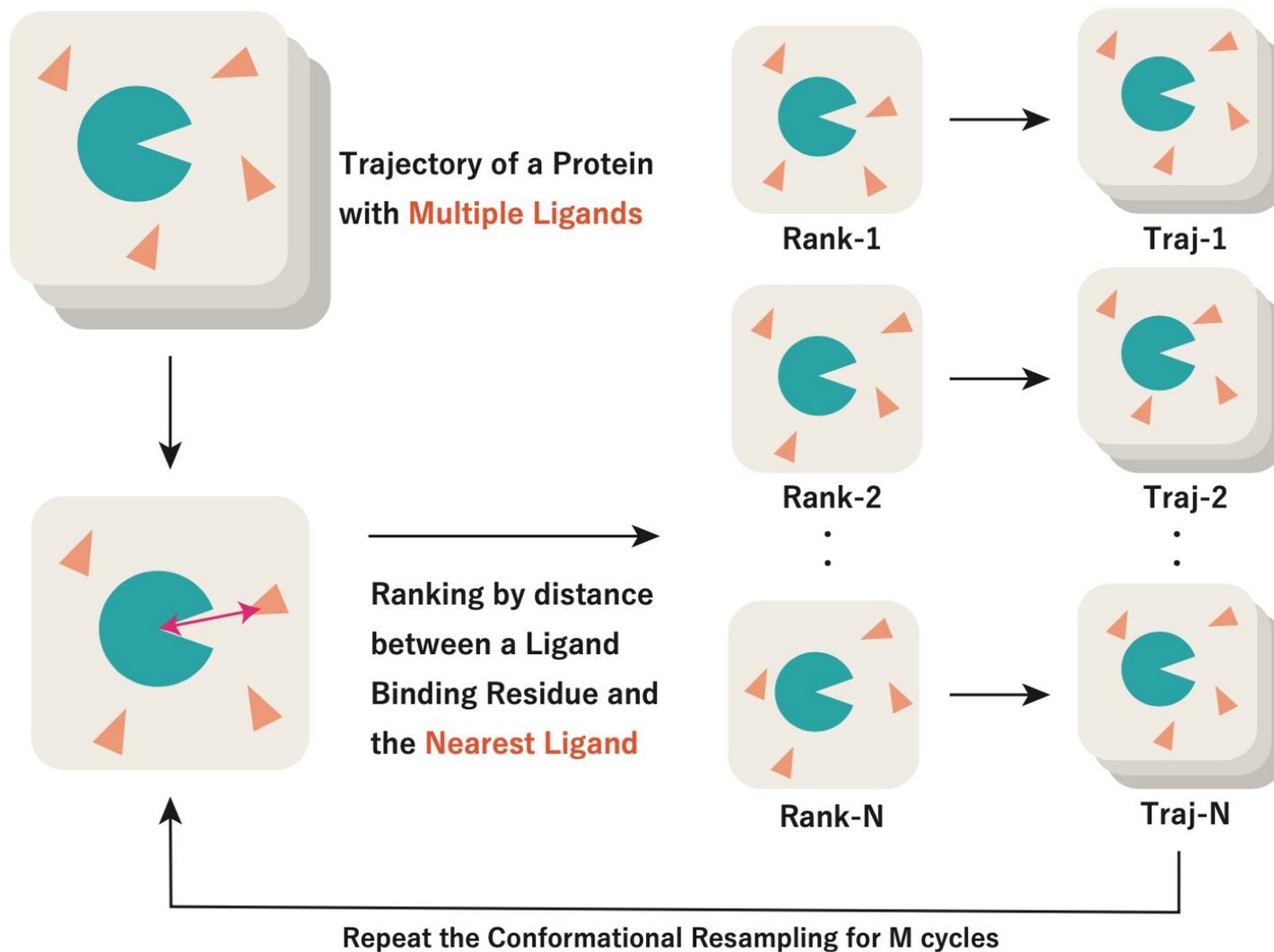


終構造



Ligand-Docking PaCS-MD (Id-PaCS-MD)

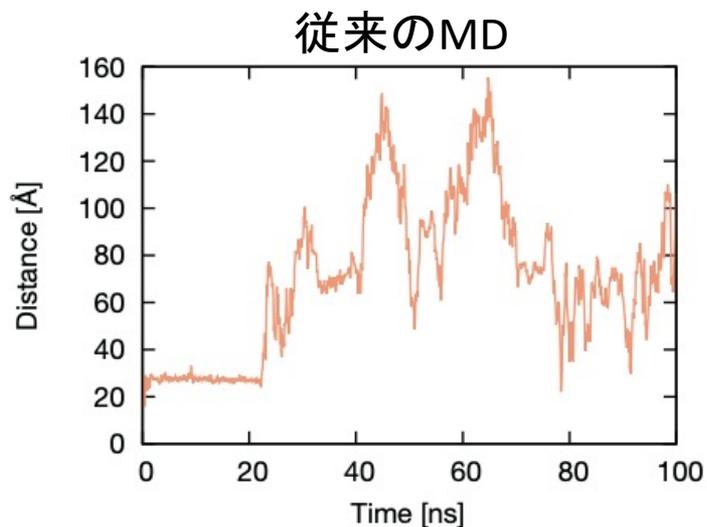
PaCS-MDアルゴリズムと**複数リガンド配置**により、結合効率を向上
結合残基と最近接リガンドの**重心間距離**を指標とし、構造選択。



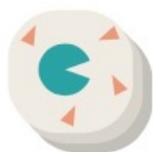
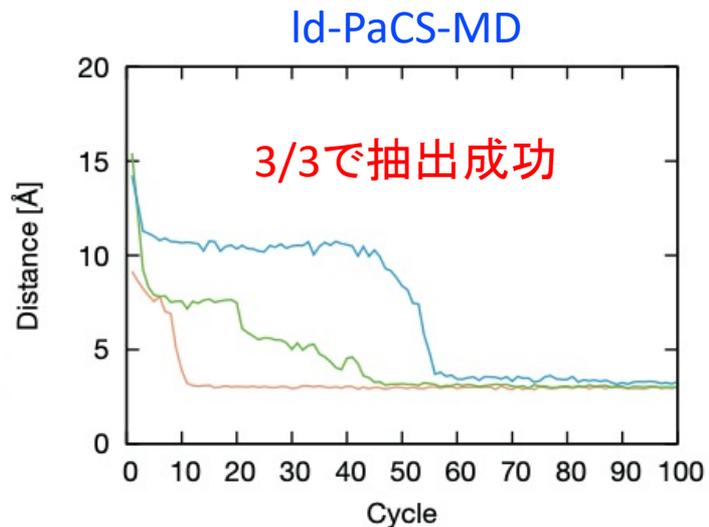
Id-PaCS-MDはリガンド結合を効率化する

通常のMD, PaCS-MD, Id-PaCS-MDに関して, T4リゾチームとリガンド(ベンゼン)-結合部位間距離のプロファイルをプロット. (PaCS-MDとId-PaCS-MDは初期条件を変えて3回試行)

Id-PaCS-MDは**効率的に結合過程を抽出**.



VS.



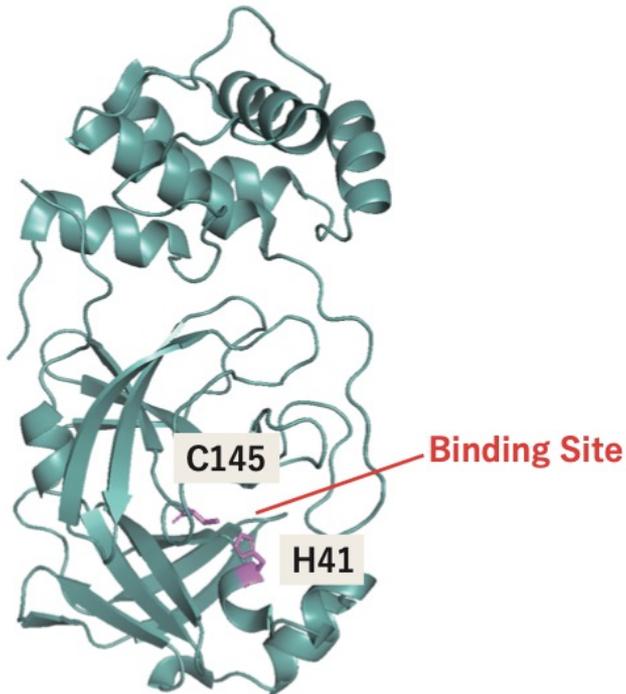
Conventional MD
with Benzene * 6



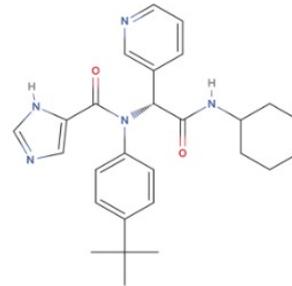
Id-PaCS-MD
with Benzene * 6

SARS-CoV-2 メインプロテアーゼへの適用

タンパク質の概観と計算条件 (未記載分はT4リゾチームの系と同一)



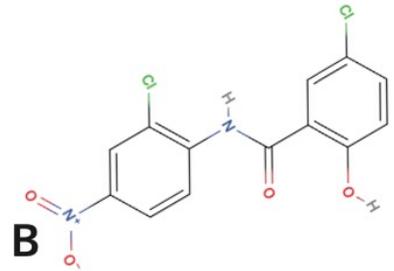
X77



A

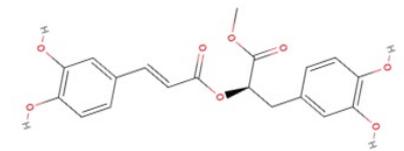
5,7,3',4'-Tetrahydroxy-2'-
(3,3-dimethylallyl)isoflavone

Niclosamide



B

Methyl rosmarinate



D

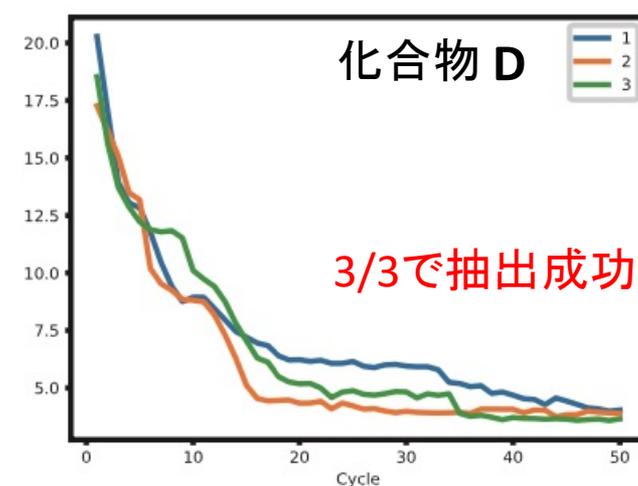
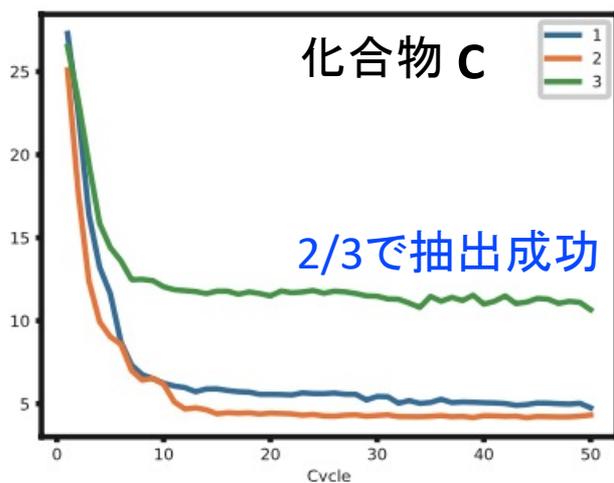
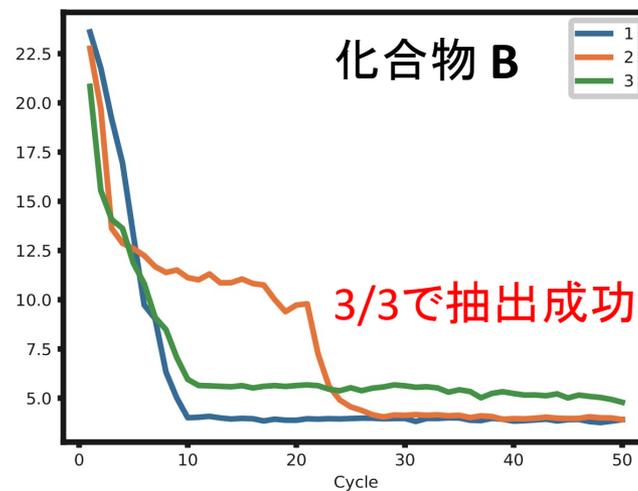
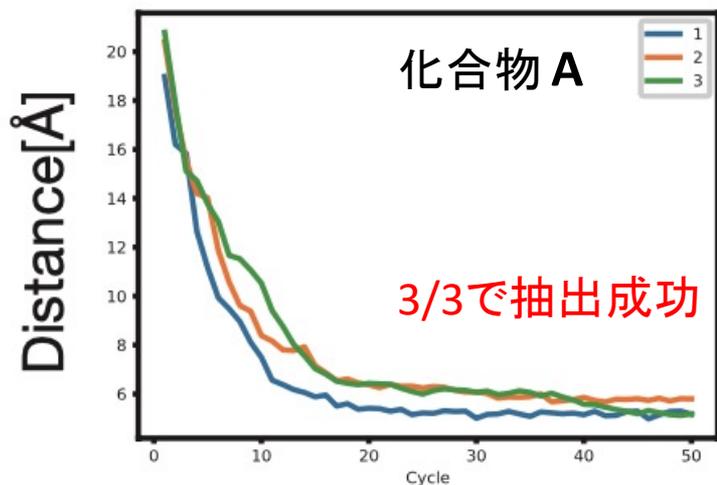
C

PDB-ID : 6M03 (Apo-Form)
 Id-PaCS-MD : 100 ps * 10 candidate * 50 cycle,
 with 6 ligands

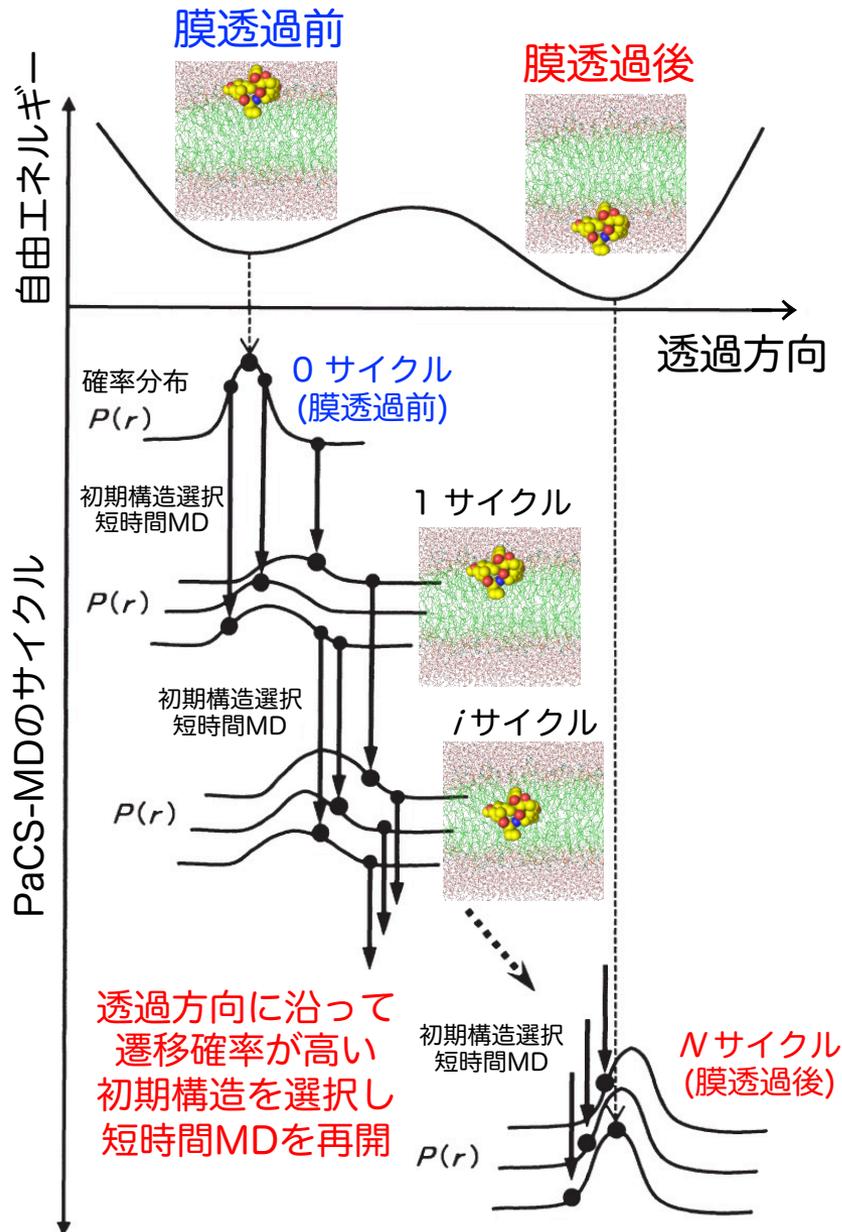
上記の4つのリガンドについて
 Id-PaCS-MDを実行し
 結合過程を抽出

Id-PaCS-MDは複雑な系においても結合過程を抽出可能

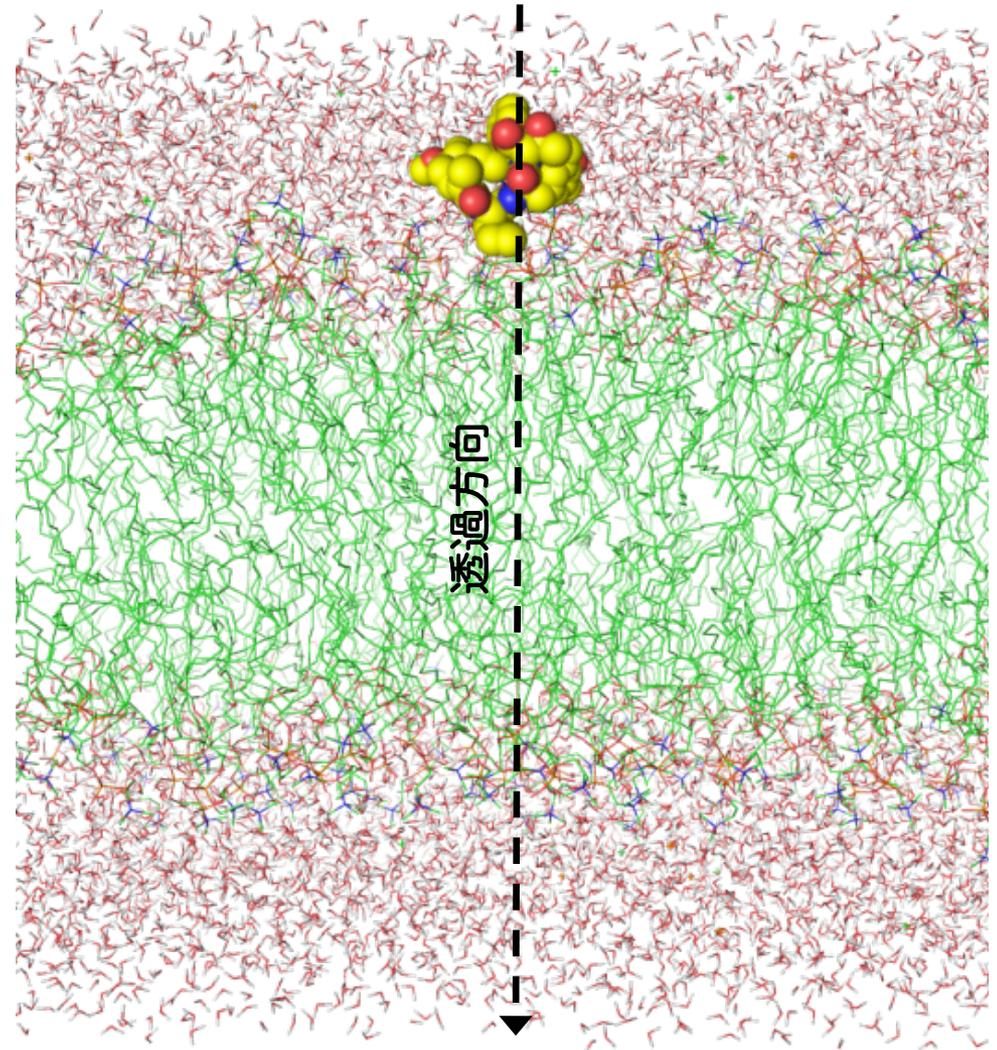
SARS-CoV-2メインプロテアーゼの4つのリガンドについて、
1つの試行を除きリガンド結合過程を抽出。



PaCS-MDによる膜透過の分子シミュレーション



従来のMDでは抽出困難な反応素過程を
Parallel Cascade Selection MD (PaCS-MD)
により効率的に抽出



* 先行研究で用いられている化合物に対して Hybrid Cascade-type Conformational Sampling を適用し、地形を計算

Hybrid Cascade-Type Molecular Dynamics with a Markov State Model for Efficient Free Energy Calculations

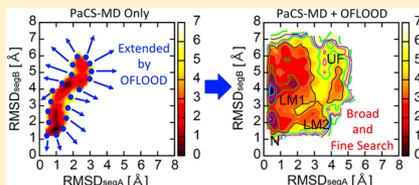
Ryuhei Harada* and Yasuteru Shigeta*

Center for Computational Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

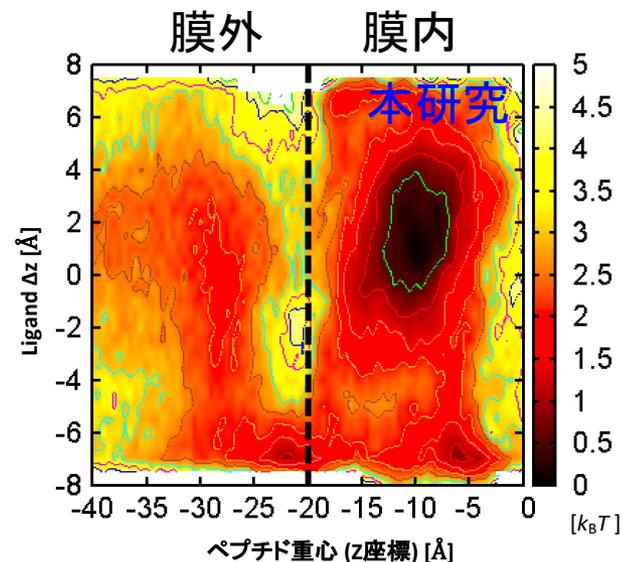
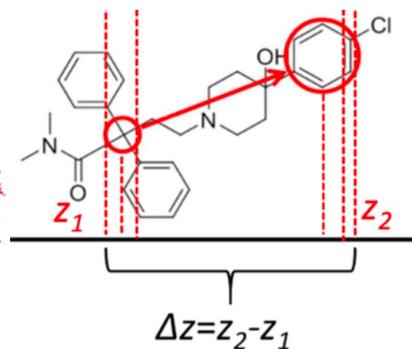
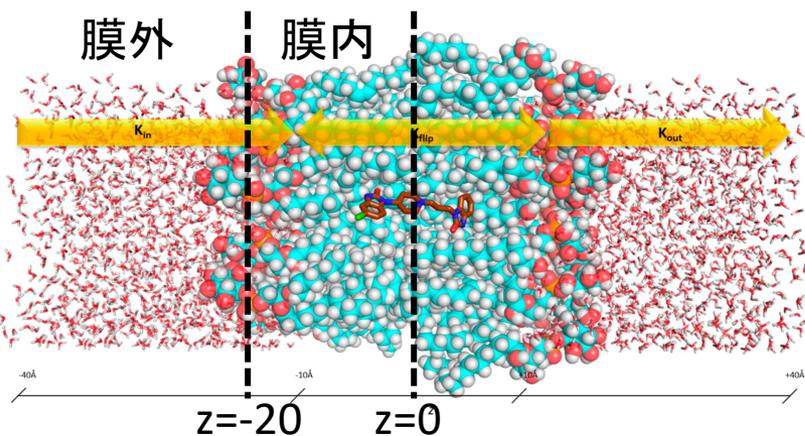
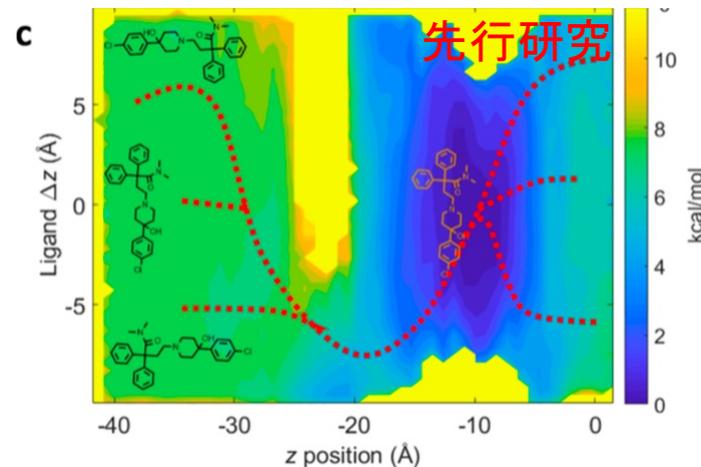
Supporting Information

J. Chem. Theory Comput., **15**, 680-687 (2019)

ABSTRACT: A protocol for calculating free energy landscapes (FELs) is proposed based on a combination of two cascade-type molecular dynamics (MD) methods, parallel cascade selection MD (PaCS-MD) and outlier flooding method (OFLOOD), with the help of a Markov state model (MSM). The former rapidly generates approximated transition paths directly connecting reactants with products, and the latter complementary resamples marginal conformational subspaces. Trajectories obtained by them give reliable microstates in MSM providing accurate FEL with low computational costs. As a demonstration, the present method was applied to a miniprotein (Chignolin and Trp-cage) in explicit water and successfully elucidated multiple folding paths on their free energy landscapes. Our method could be applicable to a wide variety of biological systems to estimate their free energy profiles.



J. Phys. Chem. B, **122**, 11571-11578 (2018)



* 膜中を「どのように」化合物が透過するか解明