

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	生体分子のレアイベントサンプリング手法の開発と計算創薬への応用		
研究テーマ (英文)	Rare event sampling of biomolecules for in-silico drug design		
研究期間	2019 年 ~ 2022 年	研究機関名 横浜市立大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	森次 圭
		(カタカナ)	モリツグ ケイ
		(英文)	Kei Moritsugu
	所属機関・職名	横浜市立大学大学院生命医科学研究科・特任准教授	
共同研究者 * 2名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に3人目以降を追記してください。	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		
	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
所属機関・職名			
<p>概要 (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>タンパク質や DNA といった生体分子の運動は極めて複雑であるが、そのなかで例えば情報伝達分子(リガンド)の結合により立体構造を巧みに変化させシグナル伝達を行い、細胞内での酵素反応を高度に制御している。生体分子の構造変化といった、通常の分子シミュレーション(MD)では実現困難な「レアイベント」を探索する計算手法として、本研究では重み付きアンサンブル(WE)法の研究開発と比較的大きな生体分子系への応用研究を行った。</p> <p>WE では短時間 MD を多数・繰返し計算することで構造変化のパスとキネティクスを効率的に計算できる。プロリン異性化酵素 Pin1 の研究では、WE 法により基質ペプチドの cis-trans 異性化に伴う Pin 構造変化のパスサンプリングを行った。cis から trans、trans から cis の両過程についてそれぞれ 3 本の計算を実施した結果、プロリン異性化の速度としてはマイクロ秒オーダーの時定数が得られたが、cis から trans のほうが trans から cis よりも速く、NMR 実験との一致を見出した。また、構造変化パスの詳細な解析を行い、遷移状態においてリン酸化セリンと Pin1 との水素結合をうまく橋渡しすることにより、Pin1 が基質ペプチドの cis-trans 異性化エネルギー障壁を下げていることを示した(J. Chem. Theory Comput. 2021)。</p> <p>また、計算創薬への展開を目指し、新型コロナウイルス SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼへの基質ペプチドの結合・解離過程についても WE 法の適用を試みた。その結果、柔軟な基質ペプチドが結合・解離するパスを網羅的に探索することができ、基質結合が Chymotrypsin フォールドのクレフトに入り込むことから始まり、P3→P1 主鎖→P1 側鎖の順に結合が形成されること、また、配列特異性をもたらす P1 側鎖の結合が認識過程の最終段階で起こることを見出した(J. Chem. Inf. Modeling 2023)。WE 法の適用により得られた基質相互作用過程の知見をもとに、薬剤の作用機序を原子解像度で提示することで、新規薬剤の効率的設計やスクリーニングの高精度化が可能になると言える。</p>			

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	Binding and Unbinding Pathways of Peptide Substrates on the SARS-CoV-2 3CL Protease				
	著者名	Moritsugu et al.	雑誌名	Journal of Chemical Information and Modeling		
	ページ	240 ~ 250	発行年	2 0 2 3	巻号	63
雑誌	論文課題	Path Ensembles for Pin1-Catalyzed Cis-Trans Isomerization of a Substrate Calculated by Weighted Ensemble Simulations				
	著者名	Moritsugu et al.	雑誌名	Journal of Chemical Theory and Computation		
	ページ	2522 ~ 2529	発行年	2 0 2 1	巻号	17
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

The motions of biomolecules such as protein and DNAs are complicated and important for their functions such as signal transductions via ligand bindings accompanying their structural changes as a conformational switch. The present study aimed at the methodological development of molecular dynamics (MD) simulations for such “rare events” sampling, named “weighted ensemble (WE)”, and then at its application studies targeting at large biomolecular structural changes.

The WE simulations achieve efficient path samplings as well as kinetics rate calculations by use of a number of short-time MD simulations. The present application studies to both the cis-trans isomerization process of the substrate through Pin1 enzyme (J. Chem. Theory Comput. 2021) and the substrate binding and unbinding processes on SARS-CoV-2 3CL protease (J. Chem. Inf. Modeling 2023) demonstrated the usefulness of the WE simulations for the rare event samplings of large biomolecules that are far beyond the conventional MD simulation technique. The derived knowledge unraveling the molecular mechanism of the enzyme catalysis and the substrate recognition will lead to efficient in-silico drug design and high-resolution drug screening.