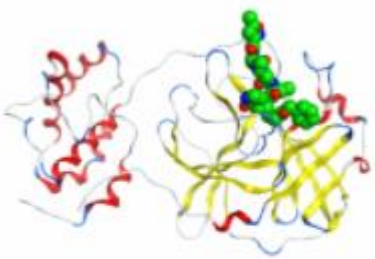
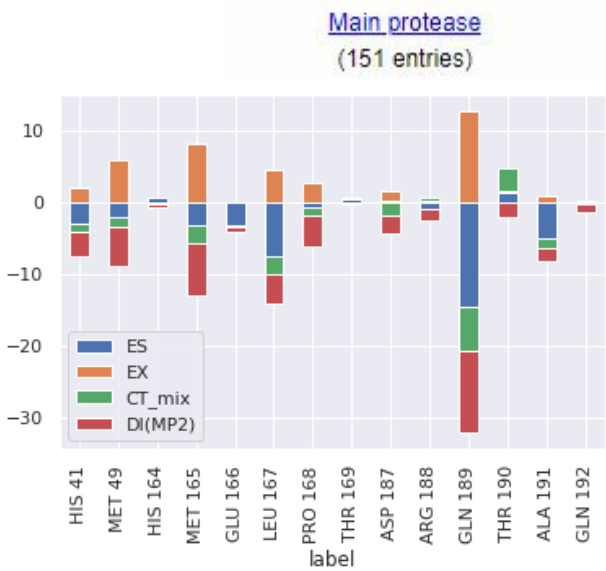
（チュートリアル） FMODBデータを用いたCOVID-19関連タンパク質の相互作用解析

星薬科大学
川嶋裕介

チュートリアルの目的と内容

- 目的
  - メインプロテアーゼ-リガンド複合体の相互作用の解析
- 内容
  - FMODBからPIEDAデータのダウンロード
  - 残基毎のPIEDAの積み上げグラフの描画
  - PIEDAの解釈の方針
  - BioStation Viewerによる結果の確認





教材

- データ
  - FMODB
    - https://drugdesign.riken.jp/FMODB/index.php
- グラフ描画実行環境
  - Google colaboratory
    - https://t.co/ulWcUApQA6
- 分子モデリングソフト
  - BioStation Viewer
    - Open 1.0 rev23 Binds 014
    - https://fmodd.jp/biostationviewer-dl/
    - 無料
    - Windows版のみ
    - 「biostation viewer」ではなく「fmodd」で検索
      - FMODD以外のページのものは古いので使わないほうがよい

PIEDA

- PIEDA
  - フラグメント間の軌道間相互作用を物理的に意味を取りやすい成分に分割したもの
  - PIEの相互作用成分を詳細に定量化できる

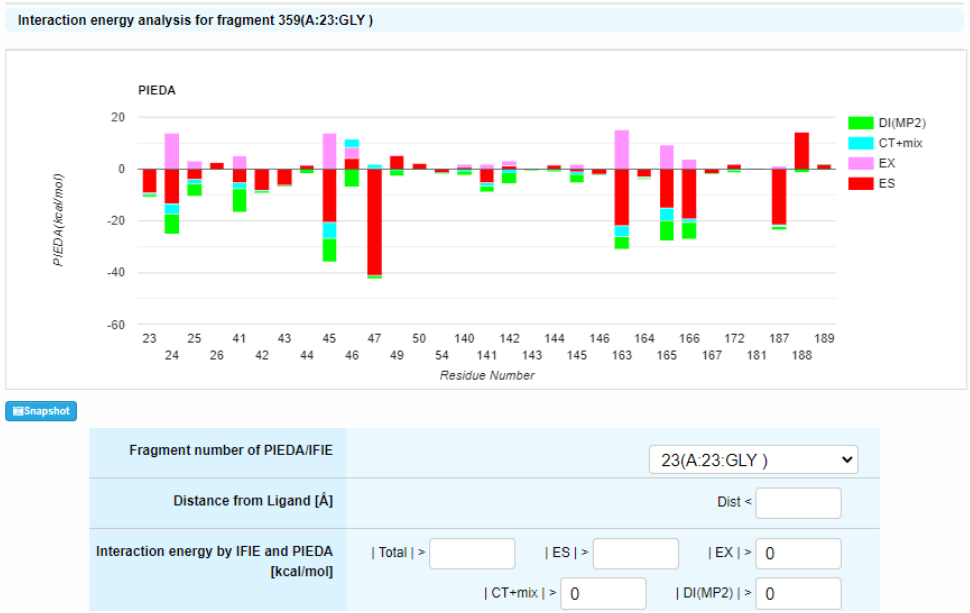
$$\Delta E_{IJ} = \Delta E_{IJ}^{ES} + \Delta E_{IJ}^{EX} + \Delta E_{IJ}^{CT+mix} + \Delta E_{IJ}^{DI}$$

参考) PIEDA項から見た相互作用の解釈の例

相互作用	PIEDA項
π-πスタッキング	DI
水素結合	ES, CT+mix
イオン間相互作用	ES
CH-π相互作用	DI

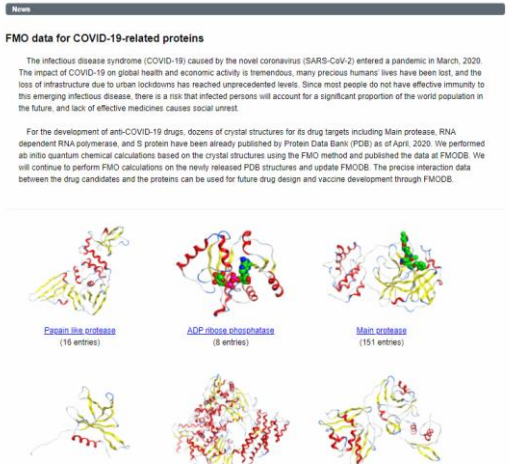
PIEDAの描画手法

- PIEDAの描画手法
  - 積み上げグラフ
  - FMODB上での実装
    - 各種FMODB構造に入ると各残基毎のPIEDAの相互作用エネルギーをのグラフを確認できる



対象

- 今回
  - Main proteaseを例に解説
  - FMODBからPIEDAデータを取り出し相互作用の見積もりをする
- COVID-19関連タンパク質特集ページ
  - https://drugdesign.riken.jp/FMODB/covid-19.php



News

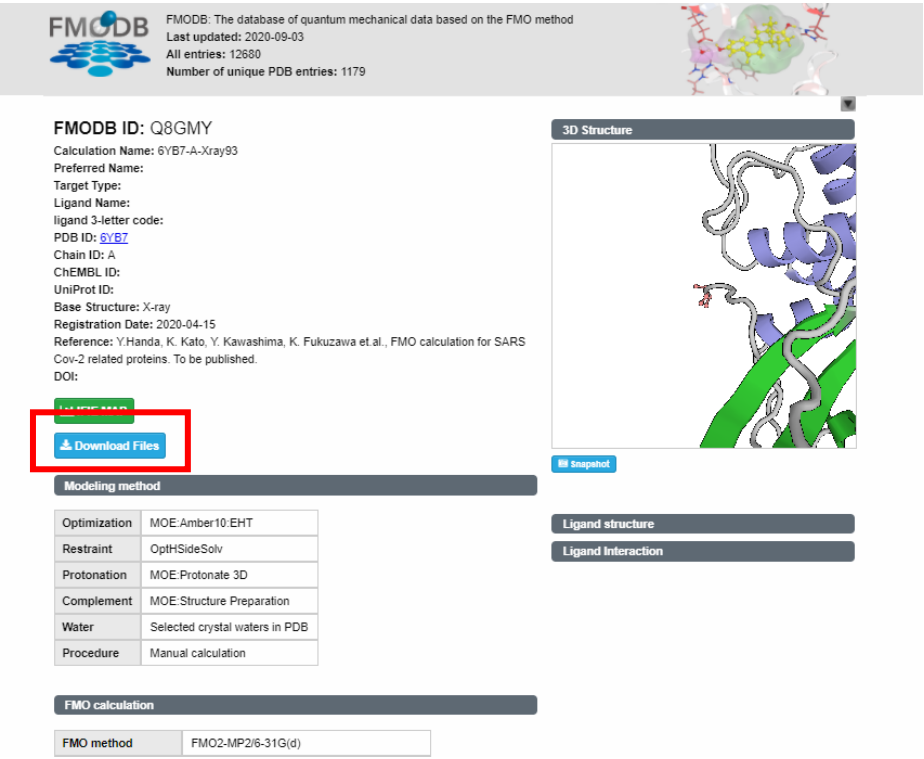
FMO data for COVID-19-related proteins

The infectious disease syndrome (COVID-19) caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2) entered a pandemic in March, 2020. The impact of COVID-19 on global health and economic activity is tremendous, many precious humans' lives have been lost, and the loss of infrastructure due to urban lockdowns has reached unprecedented levels. Since most people do not have effective immunity to this emerging infectious disease, there is a risk that infected persons will account for a significant proportion of the world population in the future, and lack of effective medicines causes social unrest.

For the development of anti-COVID-19 drugs, dozens of crystal structures for its drug targets including Main protease, RNA dependent RNA polymerase, and S protein have been already published by Protein Data Bank (PDB) as of April, 2020. We performed ab initio quantum chemical calculations based on the crystal structures using the FMO method and published the data at FMODB. We will continue to perform FMO calculations on the newly released PDB structures and update FMODB. The precise interaction data between the drug candidates and the proteins can be used for future drug design and vaccine development through FMODB.

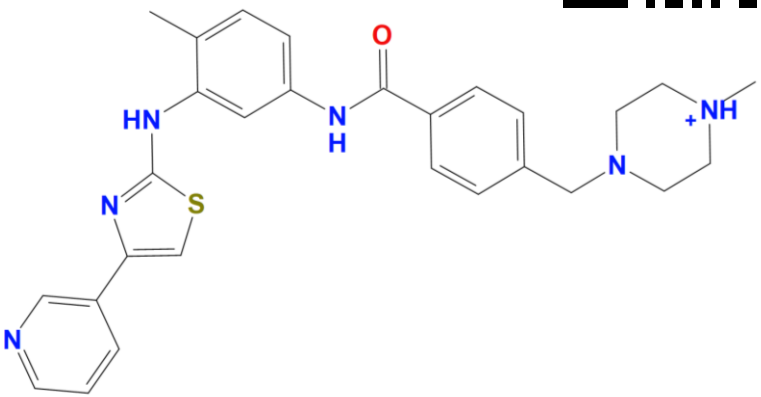
PIEDAデータのダウンロード(FMODB)

- PIEDAデータは個別ページからダウンロード可能
  - 個別ページ上部の[Download Files]>[IFIE Data]からIFIEデータをダウンロード可能
- IFIEのグラフはページ下部に存在
  - EX,CT,DI>0でsubmitするとDimer-ES近似のPIEを除外することができる。

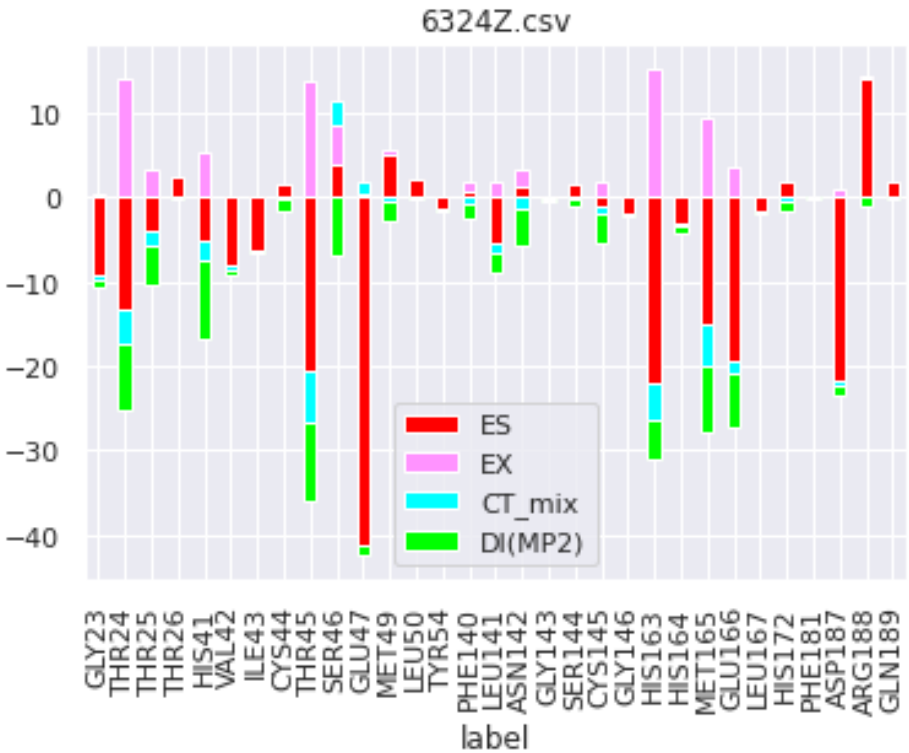


Google Colaboratoryでの作業

- Google colaboratoryでPIEDA_dataの描画
  - https://t.co/ulWcUApQA6
  - チャットでお送りします
  - スマホでも実行可能です
- 対象
  - PDBID
    - 7JU7
  - FMODBID
    - 6324Z
  - Masitinib(チロシンキナーゼ阻害剤)との共結晶構造



得られたグラフの解釈



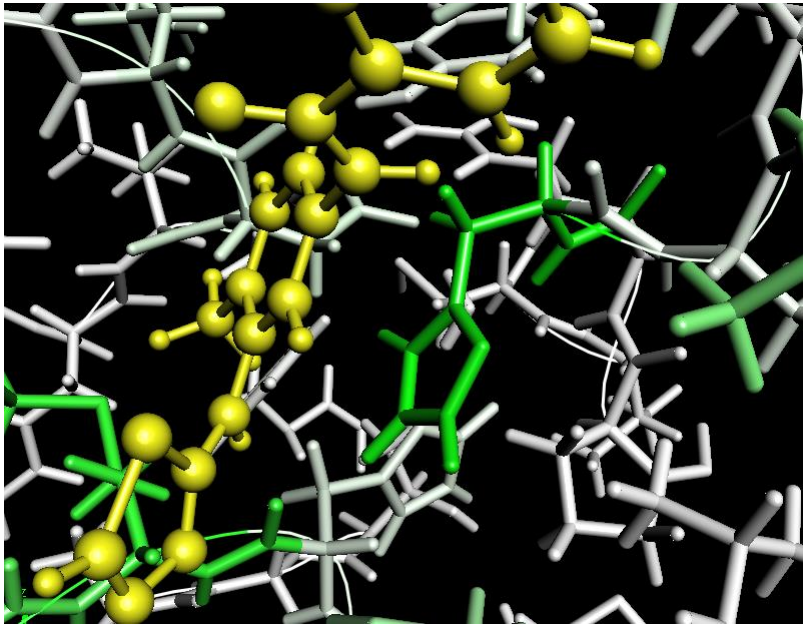
- EX成分
  - 大きすぎないか確認
    - (20kcal/mol以下)
  - 衝突はしてなさそう
- ES成分
  - GLU47→ESが大きいがCTがないので水素を介した結合(salt bridge)ではなさそう
- CT成分
  - 水素結合があるか確認したい
- DI成分
  - HIS41→芳香族性アミノ酸なのでπ軌道関連の相互作用?
  - MET165→グラフだけでは分からない

- 基本的に構造を見ないとPIEDAの解釈はできない
  - PIEDAの項や値からどの構造のどこを見れば良いかがなんとなく分かる
- PIEDAの定義を元に各々の解釈をして議論
  - FMODBに例がたくさんあるので練習にどうぞ

今回はDIの大きいHIS41の構造を調べる

BioStation Viewer

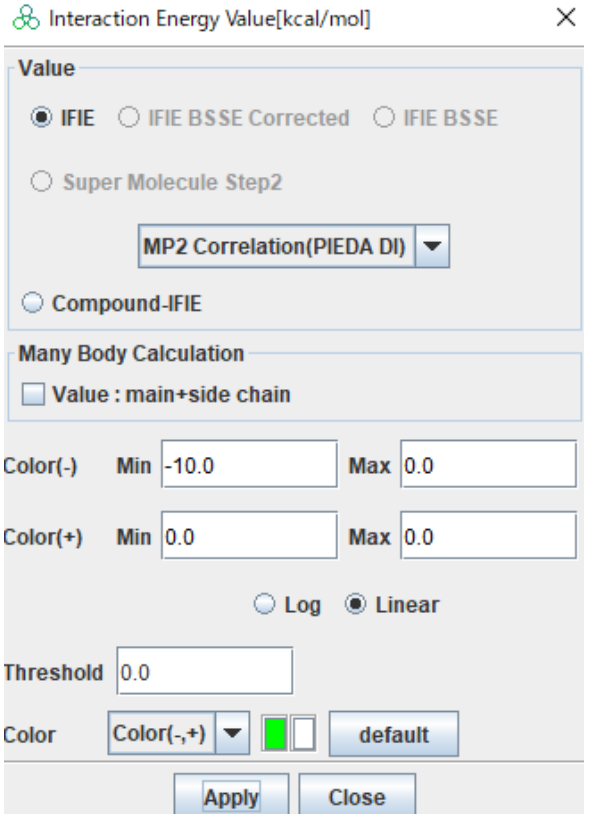
- 環境
  - Biostation Viewer
    - https://fmodd.jp/biostationviewer-dl/
  - cpfのダウンロード
    - https://drugdesign.riken.jp/FMODB/detail.php?FMODBID=6324Z
- 基本操作
  - 分子の回転
    - 左クリックを押しながらカーソルを動かす
  - 分子の平行移動
    - 右クリックを押しながらカーソルを動かす
  - 分子の拡大
    - 中央ボタンを押しながらカーソルを上下に動かす
- IFIE(PIEDA)の確認まで
  - ファイルを開く
    - cpfファイルをdrag&drop
  - 左のパネルでリガンドを選択
  - 選択したリガンドをball&stick表示に
    - 選択した状態で右クリック>Model/Color
  - 選択した原子を中心に設定
    - Tool>Set Rotation Center
  - IFIE(PIEDA)で色付け
    - Monitor > Interafragment Interaction > 1:1
  - アミノ酸残基をstick表示
    - Model/Color>Atom/Structure
  - リガンド周りのみ表示
    - Tool>Display Atom/Residue/Fragment in Distance
    - Fragment 10
  - カメラ位置などのデータを保存
    - Save as からpropファイルを保存



HIS41とはπ-πスタッキングしている

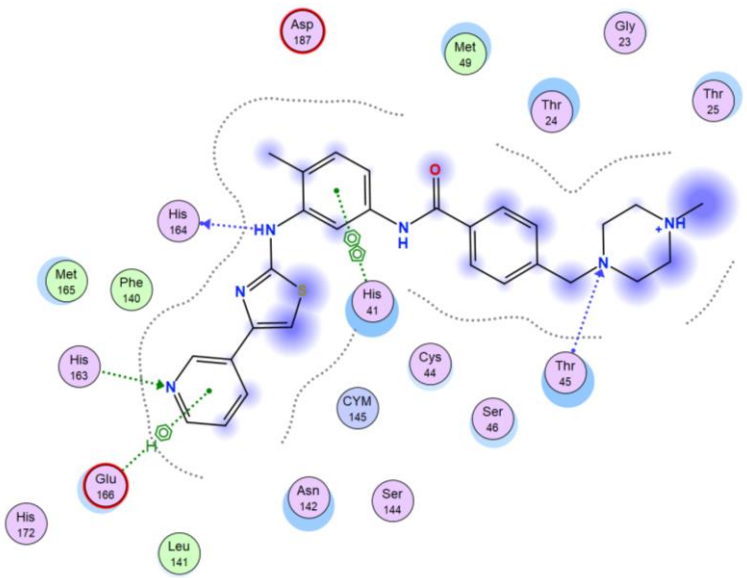
色の設定

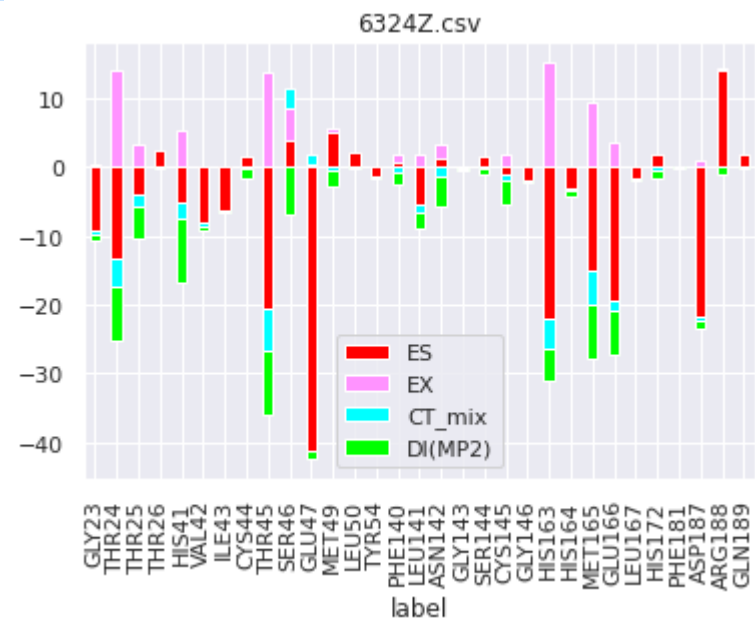
- 各成分の色
  - Total IFIEの場合
    - 赤、青(スケール目安:-20~20)
  - PIEDA成分の場合
    - ES
      - 赤、青(スケール目安:-20~20)
    - EX
      - 紫(+) (スケール目安:0~20)
    - CT+mix
      - 水色(-) 、茶色(+) (スケール目安:-5~0,0+5)
    - DI
      - 緑(-) (スケール目安:-10~0)
  - Main component表示では最大の色ごとに表示される



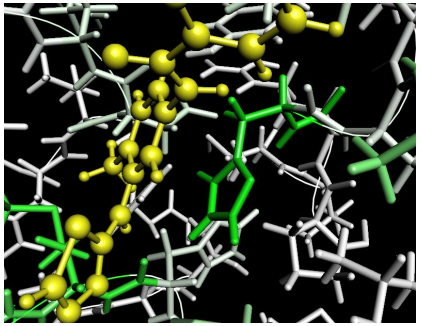
EXはすべて+ 、CT+mixは基本的に- 、DIはすべて-

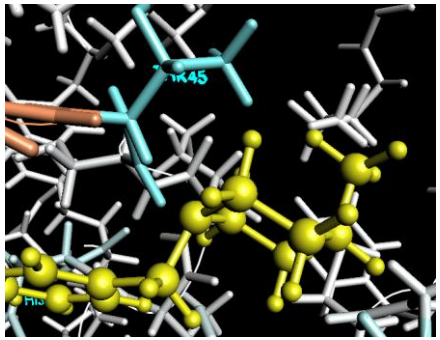
スライド例





- ES成分
  - GLU47 (電荷のある部分同士が近い)
- DI成分
  - HIS41 (π-π)
  - MET165 (CH-π)
- CT成分
  - THR45(CHとN)





ESは荷電フラグメント同士では過大評価傾向になる

まとめ

- FMODBからPIEDAデータのダウンロードを行った
- 残基毎のPIEDAの積み上げグラフの描画をした
- PIEDAの解釈の方針を説明した
- BioStation Viewerによる結果の確認を行った