インシリコ解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
池口　満徳（横浜市立大学生命医科学研究科・教授）

構造生物学データを活用しAIと連携した分子動力学シミュレーション研究

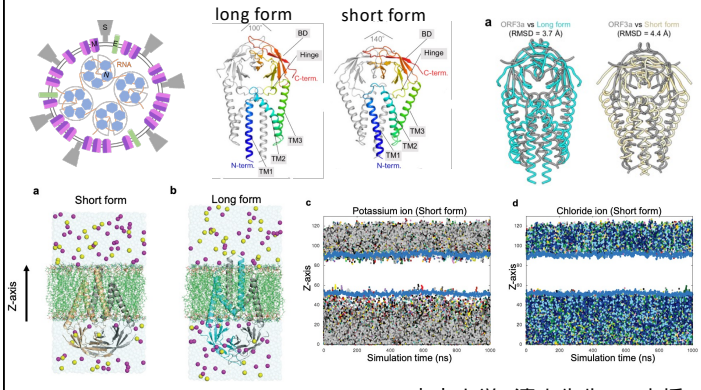
補助事業分担者（所属・職名）
木寺　詔紀（横浜市立大学生命医科学研究科・特任教授）、寺山　慧（横浜市立大学生命医科学研究科・准教授/研究教授）、井上　雅郎（横浜市立大学生命医科学研究科・助教）、森次　圭（大阪公立大学創薬科学研究科・教授）、浴本　亨（大阪公立大学創薬科学研究科・講師）

概要：本課題は、分子動力学シミュレーション(MD)を主力としてAIを連携させつつ、支援・高度化研究を行った。当初、支援件数は1年あたり4件を予定していたが、近年のMDやインシリコスクリーニングの需要を反映して、当初の予定を超える30の支援(横浜市立大学21, 大阪公立大学9)を実施した。

支援の主な成果

SARS-CoV-2 M proteinの機能

Nature Comm **13**, 4399 (2022)



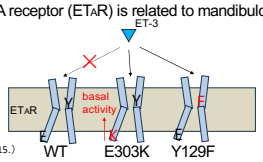
東京大学　清水先生への支援

エンドセリンA受容体の変異

J Clin Invest. 133:e151536 (2023)

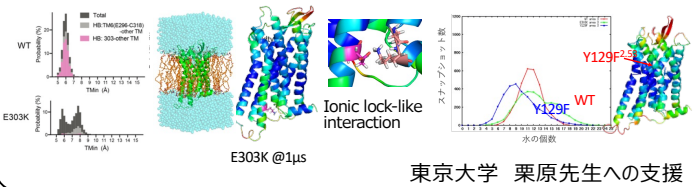
Mutations of Endothelin-A receptor (ETAR) is related to mandibulofacial dysostosis (顎顔面骨不全症).





The wild type shows no binding affinity to ET-3, while the mutants show increased affinity to ET-3. E303K also shows increased basal activity.

mETAR was modeled using hETBR (PDBID: 5GLI). MD simulations for the wildtype and mutants in the lipid bilayer were performed. (WT：1 μs ×3, E303K：1 μs ×3, Y129F：1 μs ×3, in total ＞9 μs)

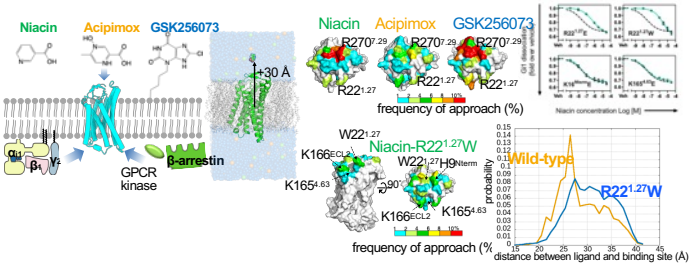


東京大学　栗原先生への支援

GPCR (HCAR2)のリガンド結合

Nature Comm **14**, 7150 (2023)

ヒドロキシカルボン酸受容体（HCAR1、HCAR2、HCAR3）は、乳酸、酪酸、3-ヒドロキシオクタン酸などの脂肪分解・動脈硬化活性や神経炎症に関わる分子によるGi/o阻害シグナルを伝達するGPCRである。**HCAR2**は、脂質異常症のみならず、多発性硬化症やパーキンソン病などの神経免疫疾患の治療標的としての可能性が指摘されている



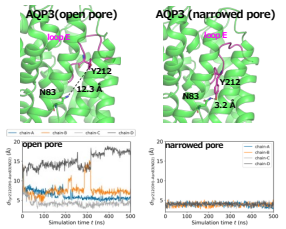
MD: 1-μs x 3 x (3 ligands + 1 mutant) = 12 μs in total.

横浜市大　朴先生への支援

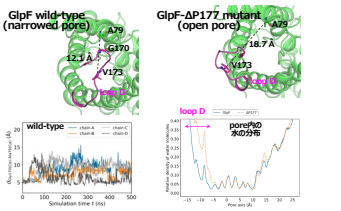
AQP3とGlpFの分子動力学シミュレーション解析

Nature Comm **16**, 2653 (2025)

- 2種類のアクアポリン(AQP3とGlpF)の新規構造についてMDシミュレーションを実施
- ポアが開いた構造と狭まった構造について、実験条件と同様のミセルまたは膜系でMDを実施し、それら構造の安定性や水分子のチャネル通過数との関係を示した。これらMDの結果は、実験構造のB-factorや透水性の実験結果とも一致



↑ AQP3では、open poreよりもnarrowed pore構造の方が安定



↑ GlpFでは、野生型のnarrowed pore構造で、ループが揺らいで比較的多くの水分子が透過

東京科学大学 藤吉先生への支援

流早産原因菌ウレアーゼのMD

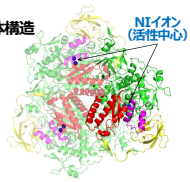
J Mol Biol **437**, 169368 (2025)

- ウレアプラズマのウレアーゼ(UPU)の電顕構造(難波先生)が得られたが、他種ウレアーゼの既知立体構造との類似性が極めて高く、立体構造だけではUPUと他種ウレアーゼとの反応速度の違いについて議論できない。
- スポロサルシナ・パステウリイのウレアーゼ(SPU)とクレブシエラ・アエロゲネスのウレアーゼ(KAU)及びUPUについてMDを実施し、それらの動的構造を比較した。

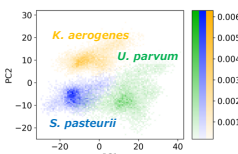
UPUの立体構造

赤: UreA
黄: UreB
緑: UreC
マゼンタ: Flap

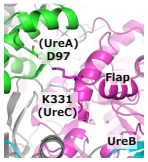
(ABC)$_3$の9量体



他種ウレアーゼと動的構造を比較 (MD + PCA解析)



フラップの動きを制御する残基を特定

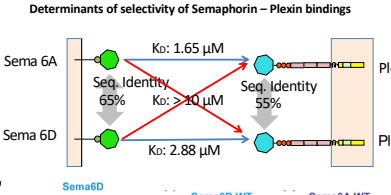


← 主成分解析から、UPUでは活性中心の入り口であるフラップとUreBが離れた構造が多く見られた。
また、フラップのK331とUreAのD97の間の静電相互作用がフラップの動きを制御する様子が見られた。K331残基については変異体実験でも重要性が示された。

大阪母子医療センター 柳原先生への支援

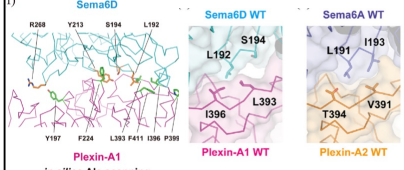
セマフォリン–プレキシン分子認識

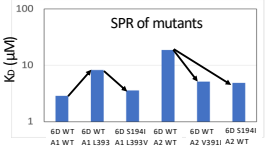
Protein Sci **31**, e4452 (2022)



K_D (SPR) (μM)

	SEM6A	SEM6D
PLXA1	>13.2±0.3	2.88±0.12
PLXA2	1.65±0.07	>18.7±5.1





横浜市大　禾先生への支援

本発表に関して、開示すべき利益相反はありません。