TS-01

第24回FMO研究会
FMOデータベースの最新機能紹介と実践チュートリアル
-COVID-19関連タンパク質の分子認識機構解析-
2021.10.25

<チュートリアル> FMODBを活用した タンパク質-タンパク質間相互作用解析

渡邉 一樹

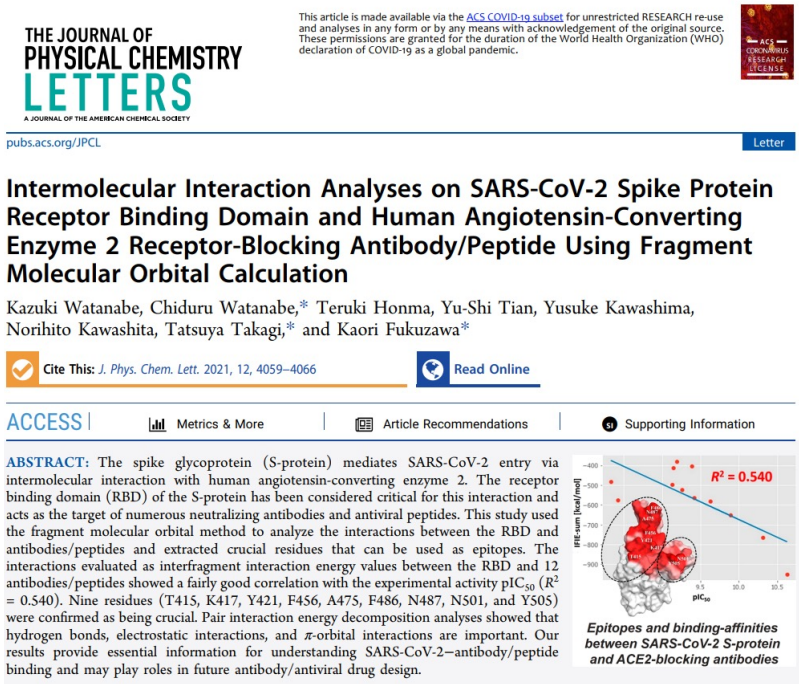
千葉大学大学院薬学研究院

本日の内容

- FMO計算によるタンパク質-タンパク質間相互作用解析の例

  ～SARS-CoV-2 RBD-Class1 抗体間の相互作用解析

- FMODBを活用した相互作用解析
  - 1:1の相互作用解析・デモ
  - N:1の相互作用解析・デモ
  - N:Mの相互作用解析・デモ



THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY LETTERS
A JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

pubs.acs.org/JPCL Letter

Intermolecular Interaction Analyses on SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor Binding Domain and Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor-Blocking Antibody/Peptide Using Fragment Molecular Orbital Calculation

Kazuki Watanabe, Chiduru Watanabe,* Teruki Honma, Yu-Shi Tian, Yusuke Kawashima, Norihito Kawashita, Tatsuya Takagi,* and Kaori Fukuzawa*

Cite This: *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 4059−4066 Read Online

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information

ABSTRACT: The spike glycoprotein (S-protein) mediates SARS-CoV-2 entry via intermolecular interaction with human angiotensin-converting enzyme 2. The receptor binding domain (RBD) of the S-protein has been considered critical for this interaction and acts as the target of numerous neutralizing antibodies and antiviral peptides. This study used the fragment molecular orbital method to analyze the interactions between the RBD and antibodies/peptides and extracted crucial residues that can be used as epitopes. The interactions evaluated as interfragment interaction energy values between the RBD and 12 antibodies/peptides showed a fairly good correlation with the experimental activity pIC_{50} (R^2 = 0.540). Nine residues (T415, K417, Y421, F456, A475, F486, N487, N501, and Y505) were confirmed as being crucial. Pair interaction energy decomposition analyses showed that hydrogen bonds, electrostatic interactions, and π-orbital interactions are important. Our results provide essential information for understanding SARS-CoV-2−antibody/peptide binding and may play roles in future antibody/antiviral drug design.

Epitopes and binding-affinities between SARS-CoV-2 S-protein and ACE2-blocking antibodies

↑本日の解析・デモの題材

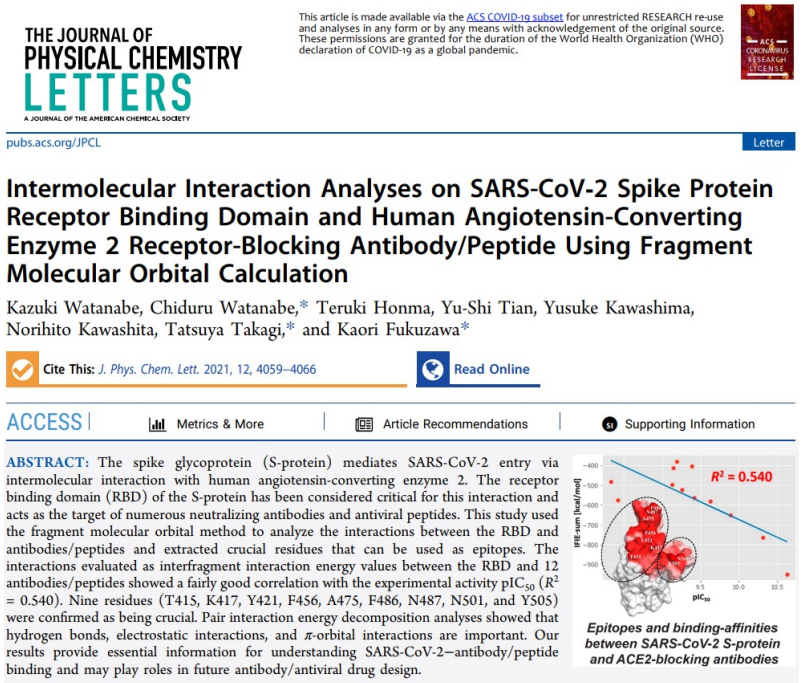
K. Watanabe *et al*, *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 4059-4066

本日の内容

- FMO計算によるタンパク質-タンパク質間相互作用解析の例

  ～SARS-CoV-2 RBD-Class1 抗体間の相互作用解析

- FMODBを活用した相互作用解析
  - 1:1の相互作用解析・デモ
  - N:1の相互作用解析・デモ
  - N:Mの相互作用解析・デモ



THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY LETTERS
A JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

pubs.acs.org/JPCL Letter

Intermolecular Interaction Analyses on SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor Binding Domain and Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor-Blocking Antibody/Peptide Using Fragment Molecular Orbital Calculation

Kazuki Watanabe, Chiduru Watanabe,* Teruki Honma, Yu-Shi Tian, Yusuke Kawashima, Norihito Kawashita, Tatsuya Takagi,* and Kaori Fukuzawa*

Cite This: J. Phys. Chem. Lett. 2021, 12, 4059−4066 Read Online

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information

ABSTRACT: The spike glycoprotein (S-protein) mediates SARS-CoV-2 entry via intermolecular interaction with human angiotensin-converting enzyme 2. The receptor binding domain (RBD) of the S-protein has been considered critical for this interaction and acts as the target of numerous neutralizing antibodies and antiviral peptides. This study used the fragment molecular orbital method to analyze the interactions between the RBD and antibodies/peptides and extracted crucial residues that can be used as epitopes. The interactions evaluated as interfragment interaction energy values between the RBD and 12 antibodies/peptides showed a fairly good correlation with the experimental activity pIC_{50} (R^2 = 0.540). Nine residues (T415, K417, Y421, F456, A475, F486, N487, N501, and Y505) were confirmed as being crucial. Pair interaction energy decomposition analyses showed that hydrogen bonds, electrostatic interactions, and π-orbital interactions are important. Our results provide essential information for understanding SARS-CoV-2−antibody/peptide binding and may play roles in future antibody/antiviral drug design.

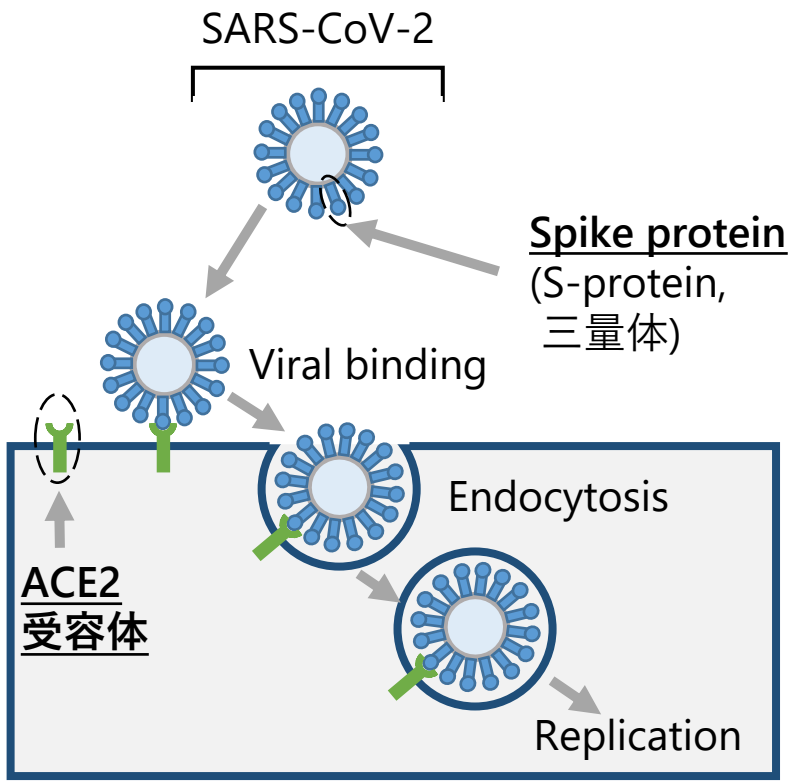
Epitopes and binding-affinities between SARS-CoV-2 S-protein and ACE2-blocking antibodies

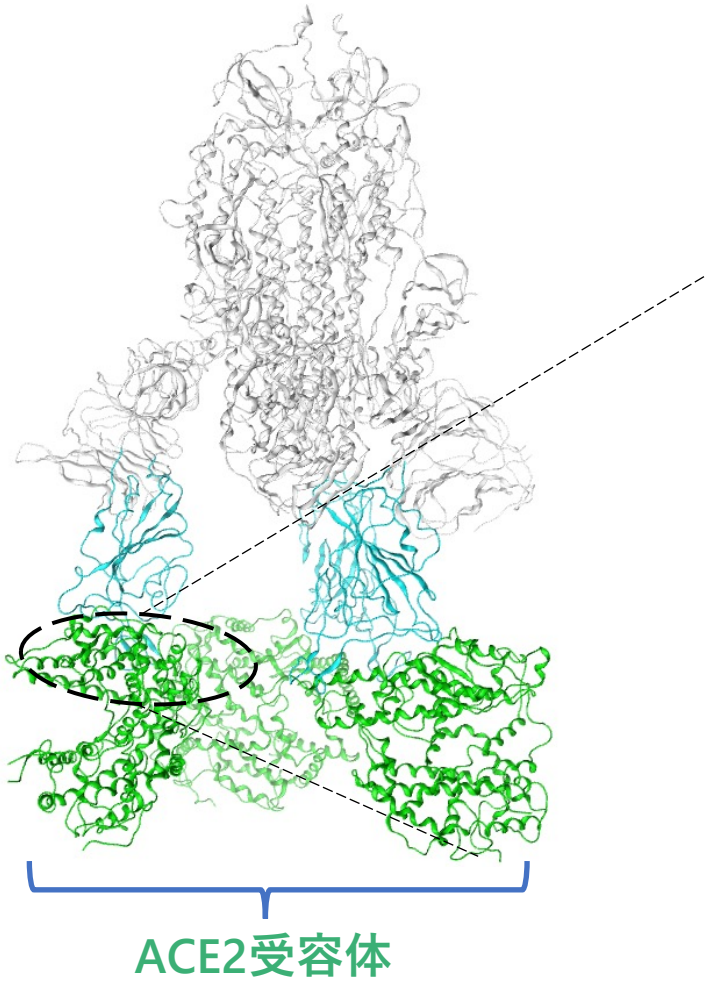
↑本日の解析・デモの題材

K. Watanabe *et al*, *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 4059-4066

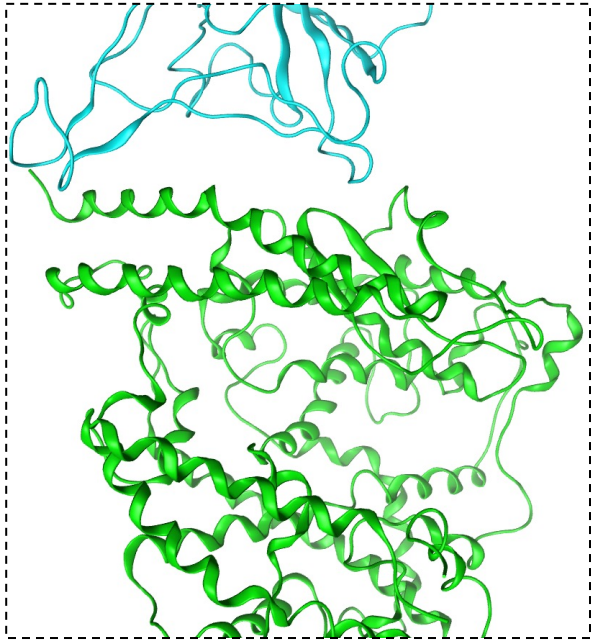
SARS-CoV-2の宿主細胞内への侵入機構

Walls, A. C. *et al.*, *Cell* (2020)





SARS-CoV-2 受容体結合部位
(RBD, seq #: 333-527)

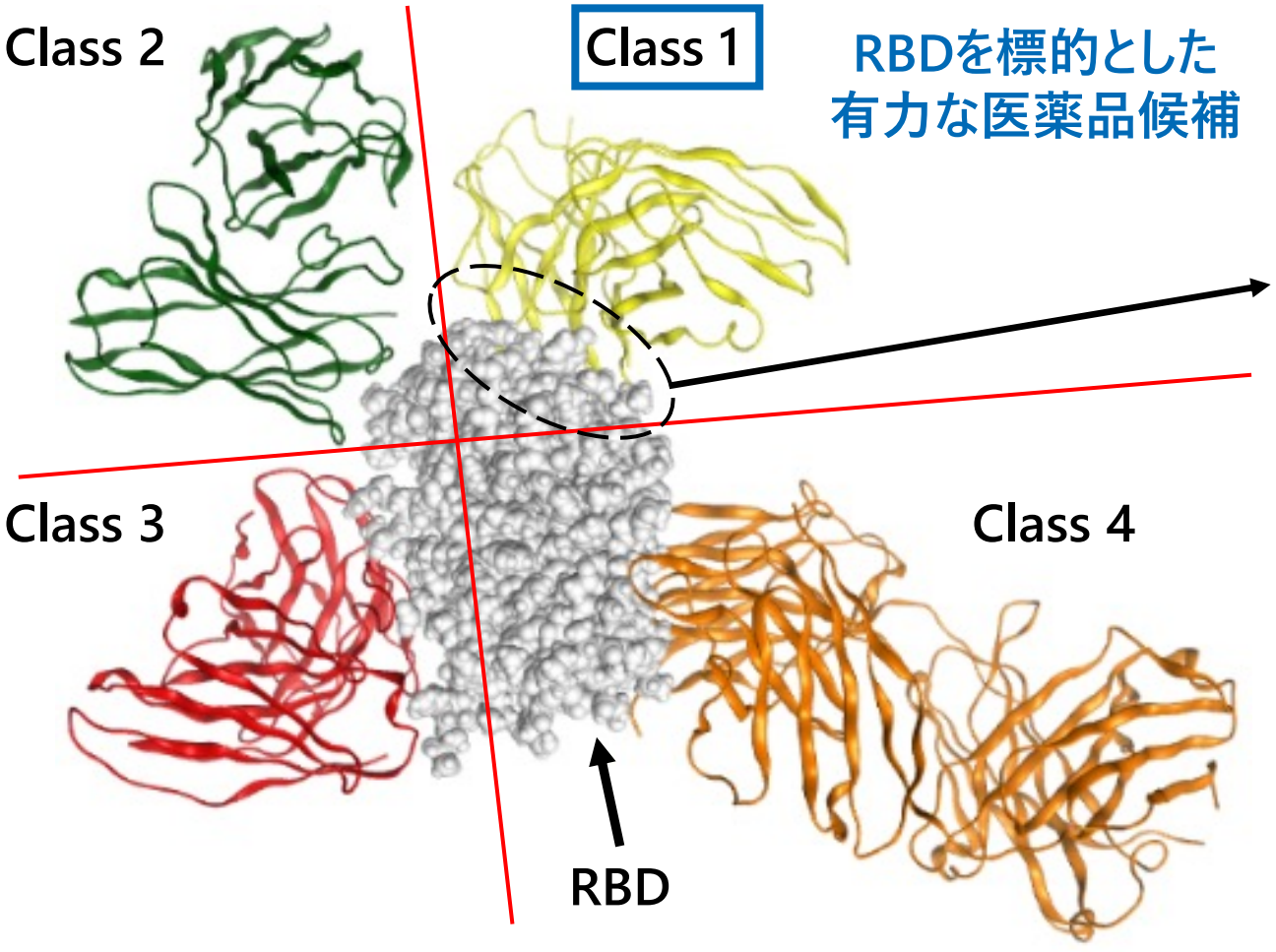


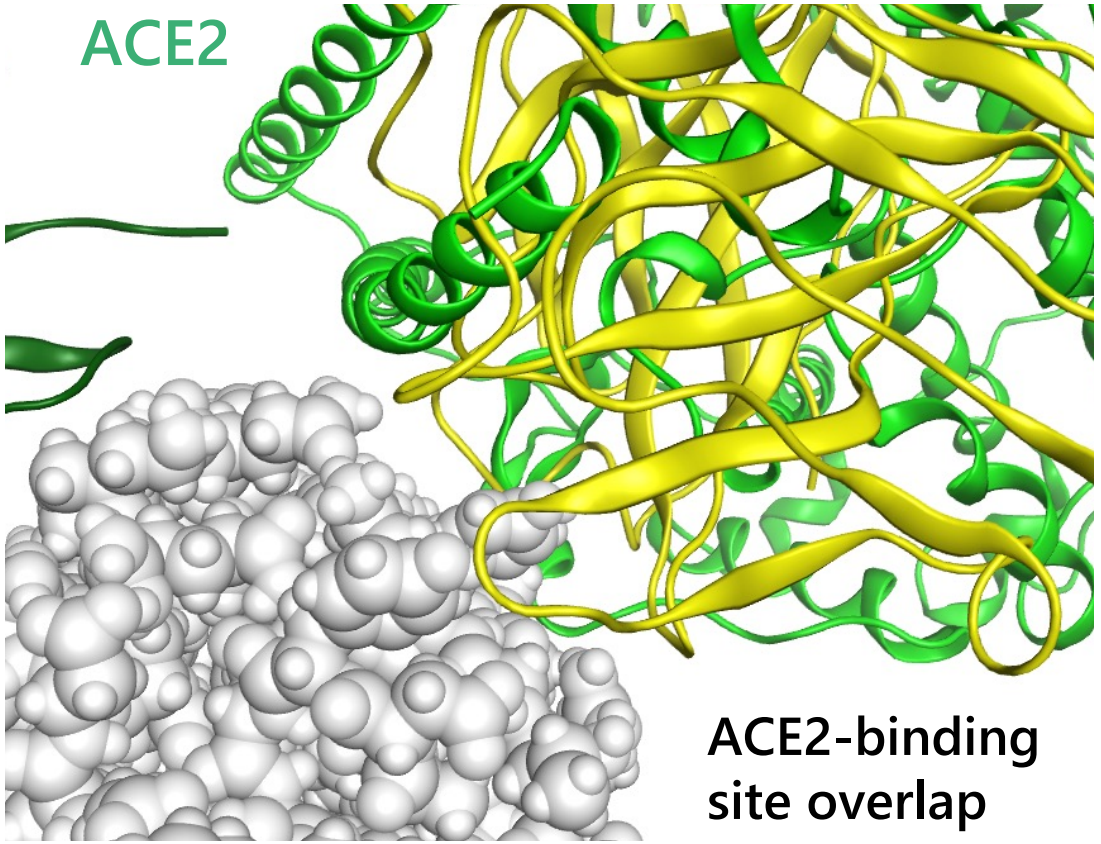
Spike protein上のRBDと宿主細胞表面のACE2受容体の
相互作用を契機に、ウイルスの宿主細胞内への侵入が促進される。

SARS-CoV-2 治療薬へのヒント～中和抗体

中和抗体: 回復期患者の血漿中から単離、SARS-CoV-2治療薬のヒントとして期待されている。

Barnes, C. O. *et al. Nature* (2020)



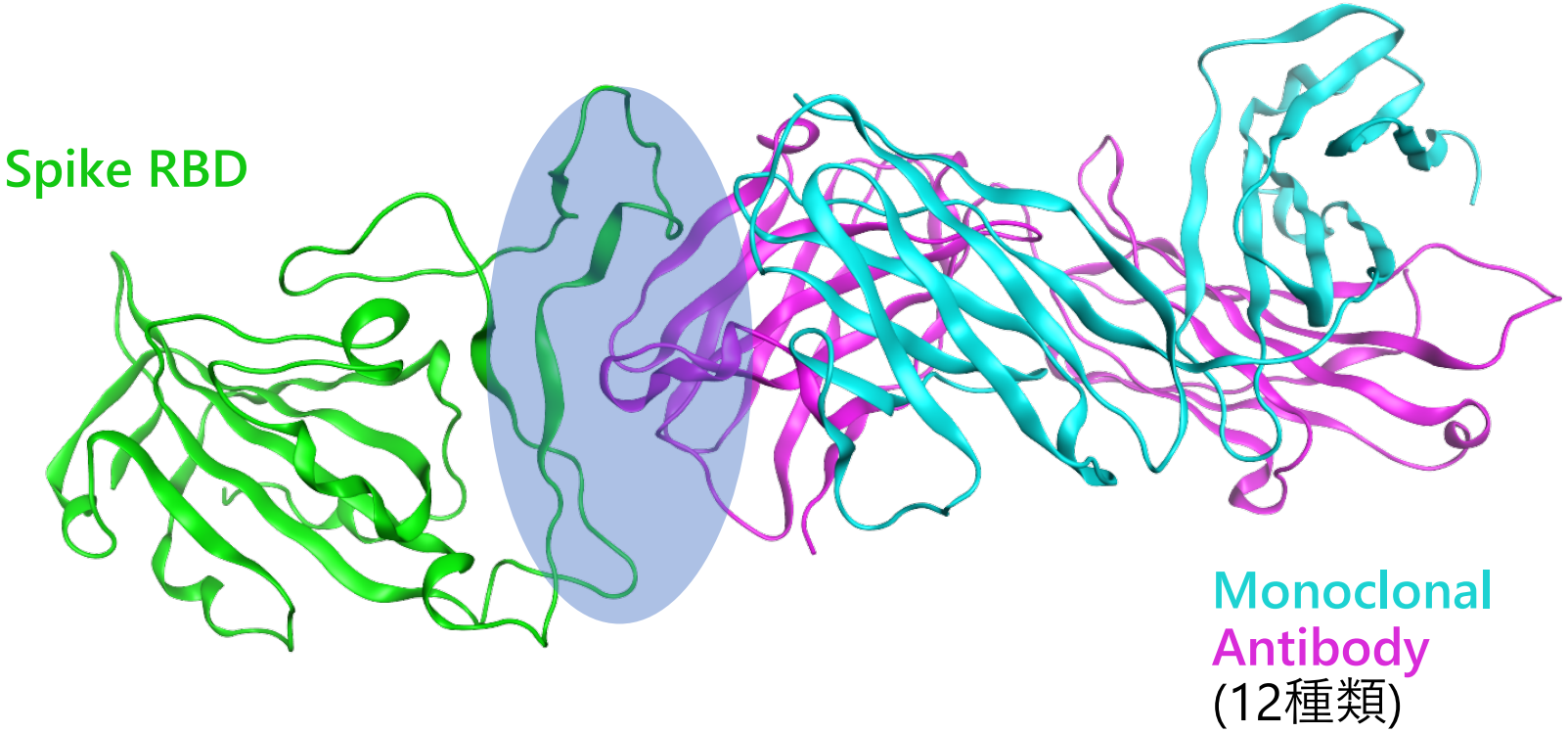


RBD-Class 1抗体間の結合様式の理解が、治療薬開発に新たな知見をもたらすことが期待される。

本研究の目的

大規模分子間の精密な相互作用解析を行える

FMO法を用いて、**WT RBD - Class 1抗体間の相互作用解析**を行う。



12種の複合体について、

1. **結合エネルギーと阻害活性の相関の確認**
2. **界面付近の重要残基の決定と結合様式の理解**

既存のClass 1抗体をもとにした抗体医薬品開発に有益な
情報獲得に向けて、WT RBD-Class 1抗体間のFMO計算を行う。

WT RBD-Class 1抗体間の相互作用解析～計算準備

目的構造の切り出し

↓ 水素付加・欠損構造の補填 (MOE 2019.01)

構造最適化

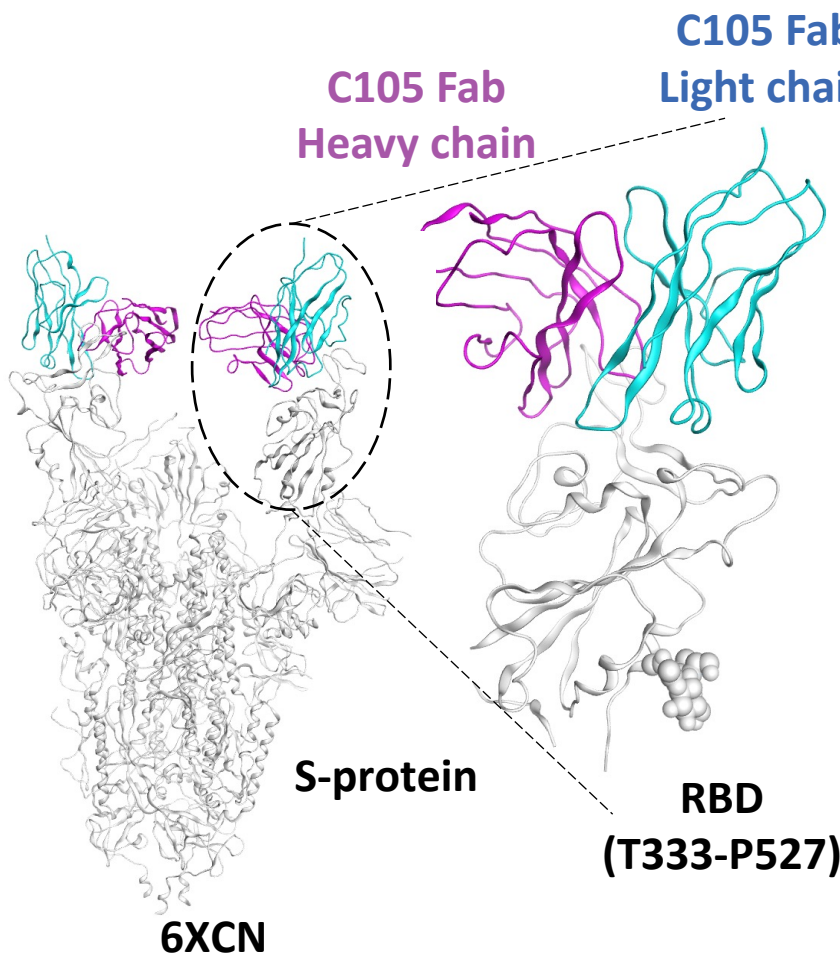
水素→側鎖→主鎖の順に最適化
(力場: Amber10:EHT)

↓ フラグメント分割プログラム (FMOeプログラム)

FMO計算

[FMO2-MP2/6-31G]
計算プログラム: ABINIT-MP
計算機: Oak-forest-PACS
(東大・筑波大)

単量体RBD-抗体複合体の切り出し (例. 6XCN)



上記の手順で構造作成を行い、WT RBD-中和抗体複合体間の相互作用解析を行った。

WT RBD-Class 1抗体間の相互作用エネルギー

FMO計算により得られたWT RBD全体-Class 1抗体全体間の相互作用エネルギー

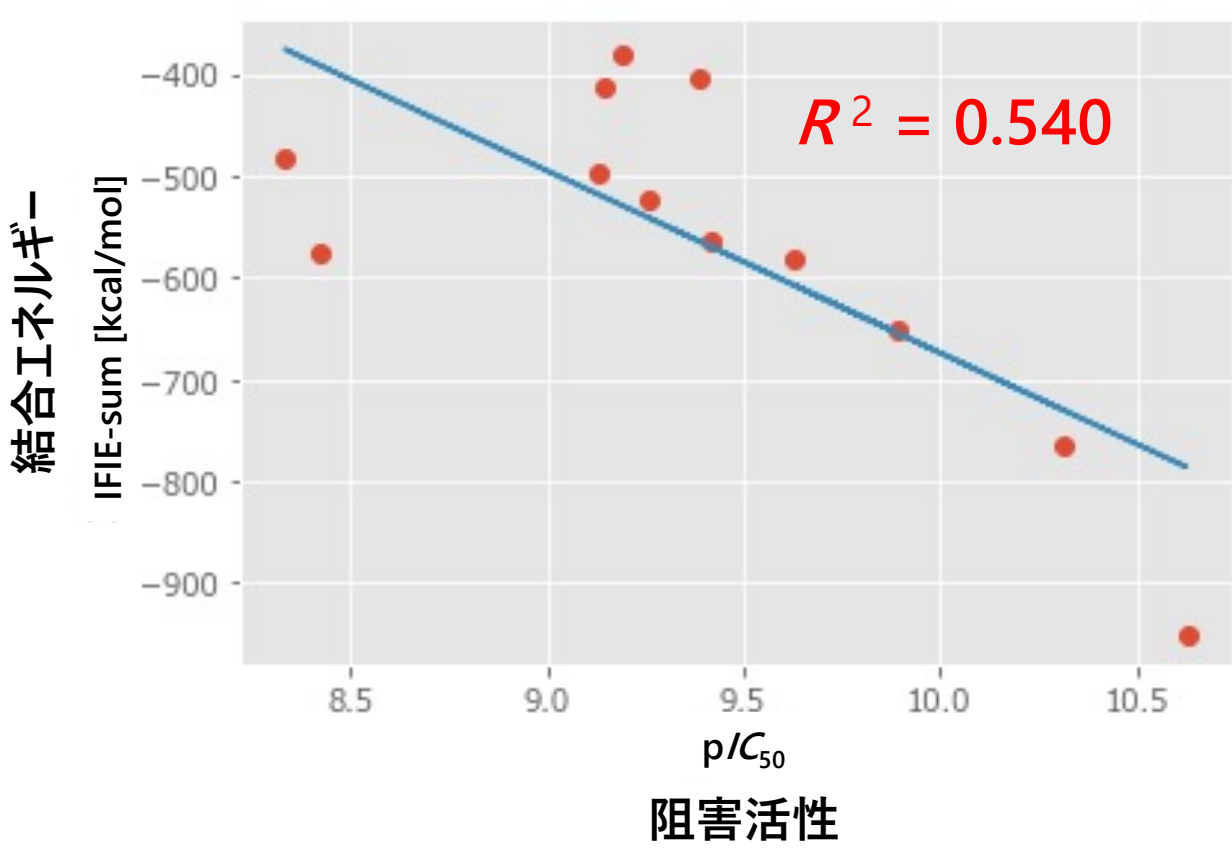
PDB ID	Antibody	pIC_{50}	ES (kcal/mol)	EX (kcal/mol)	CT+mix (kcal/mol)	DI (kcal/mol)	IFIE-sum (kcal/mol)
7JZL	LCB1 (peptide)	10.60	-914.95	204.57	-89.19	-151.11	-950.68
7JZN	LCB3 (peptide)	10.30	-710.16	184.14	-91.00	-148.18	-765.20
6XCM	C105	9.26	-483.10	212.13	-103.20	-150.25	-524.41
7JMO	COVA2-04	8.33	-440.55	255.57	-121.64	-177.23	-483.85
7CH4	BD-604	9.63	-547.12	246.16	-115.03	-166.85	-582.85
7C01	CB6	9.13	-448.19	232.43	-111.38	-170.43	-497.58
7BZ5	B38	8.43	-540.93	309.41	-142.59	-200.65	-574.75
7CH5	BD-629	9.89	-634.10	303.33	-132.60	-186.59	-649.97
7K8M	C102	9.15	-373.89	234.51	-110.14	-162.75	-412.27
6XC4	CC12.3	9.39	-370.63	210.50	-97.78	-145.58	-403.50
6XC2	CC12.1	9.41	-514.82	325.21	-141.15	-233.30	-564.06
6XE1	CV30	9.19	-334.32	194.81	-95.50	-146.96	-381.96

*IFIE-sum: **RBD全フラグメント-抗体全フラグメント間のIFIEの和**

計算値であるIFIE-sumと実測値であるpIC_{50}の相関の確認を行った。

相互作用エネルギーと阻害活性の相関の確認

PDB ID	Antibody	pIC_{50}	IFIE-sum (kcal/mol)
7JZL	LCB1 (peptide)	10.60	-950.68
7JZN	LCB3 (peptide)	10.30	-765.20
6XCM	C105	9.26	-524.41
7JMO	COVA2-04	8.33	-483.85
7CH4	BD-604	9.63	-582.85
7C01	CB6	9.13	-497.58
7BZ5	B38	8.43	-574.75
7CH5	BD-629	9.89	-649.97
7K8M	C102	9.15	-412.27
6XC4	CC12.3	9.39	-403.50
6XC2	CC12.1	9.41	-564.06
6XE1	CV30	9.19	-381.96



IFIE-sumとpIC_{50}の間に良好な相関を確認

では、結合エネルギーに大きく寄与しているアミノ酸残基は?

Class 1抗体との相互作用に重要なRBD上の残基

Class 1抗体との相互作用に重要なRBD上の残基 (フラグメント) を次の手順で検出

* Watanabe, C. *et al. Chemical Science* (2021)

1. $\Delta\widetilde{E}_{IJ} \neq \Delta E_{IJ}^{ES}$?

(抗体と近接相互作用を形成しているか?)

Yes

2. ES < -3 kcal/mol or
CT+mix < -3 kcal/mol or
DI < -3 kcal/mol ?

(基準は先行研究*を参照)

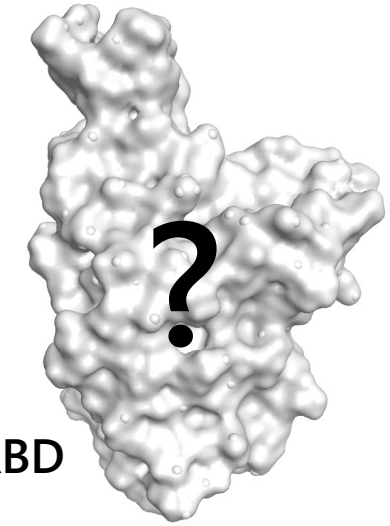
Yes

Important Residue!

No

No

Not important...



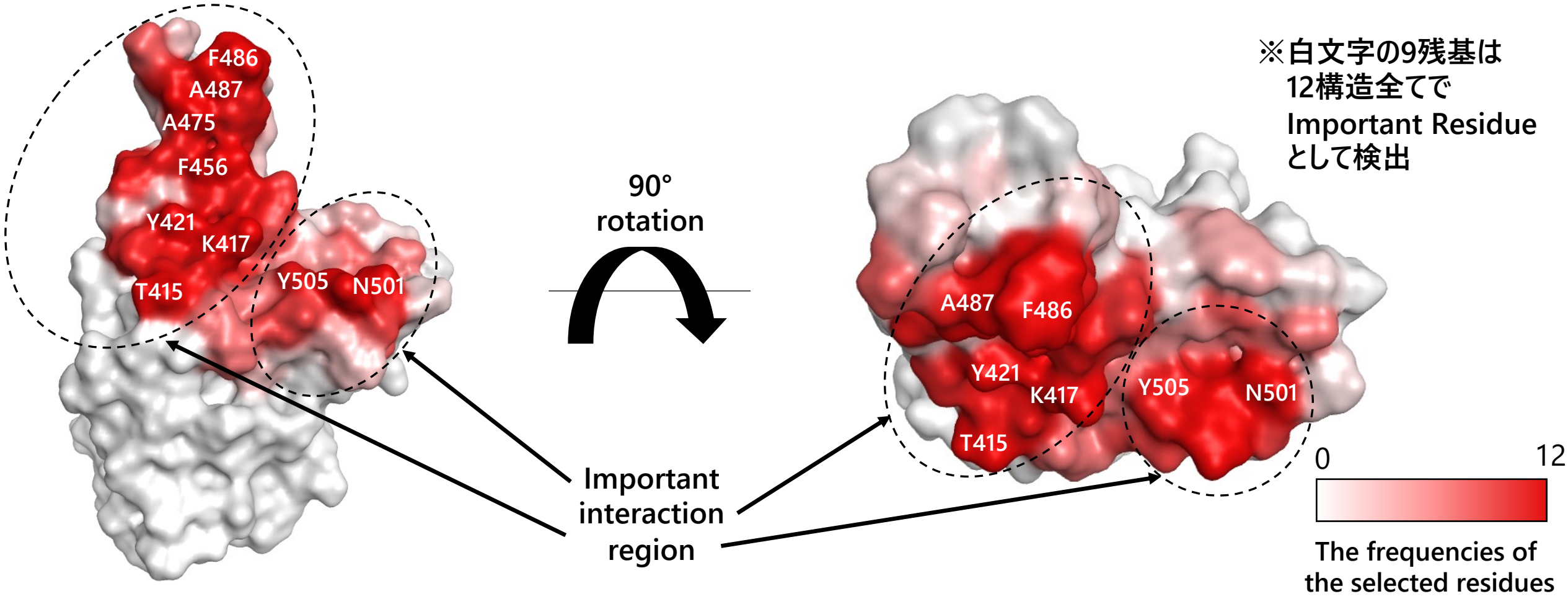
RBD

12構造中での検出回数をRBD表面上にカラーマッピング

エネルギー成分の基準を設けて、目視ではなく計算値から重要残基を検出
結果の可視化のために、検出回数をRBD上にカラーマッピング

RBD表面上の重要残基のカラーマッピング

RBD上の52残基が少なくとも1構造でImportant Residueとして検出



9残基が全構造でImportant Residueとして検出された。

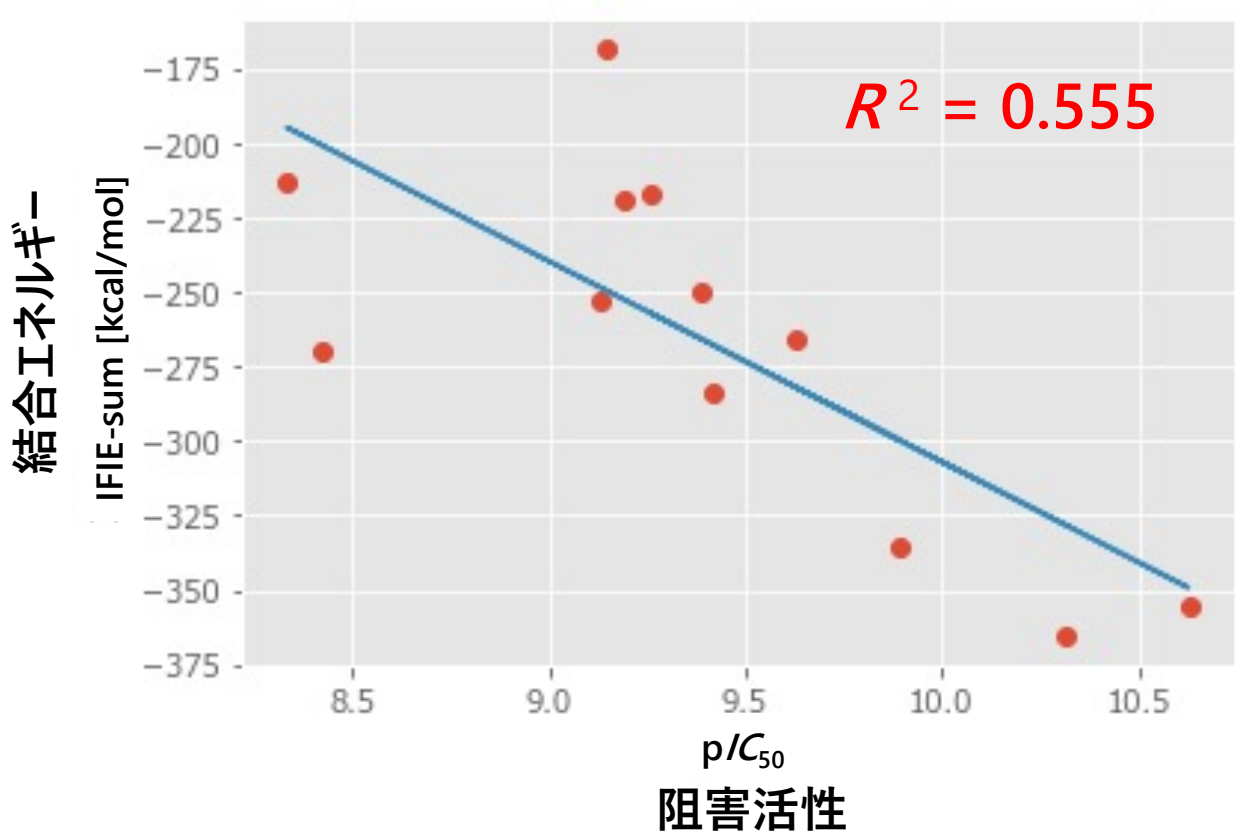
これらの残基の活性への寄与の度合いは?

RBD 9残基-Class 1抗体の計算値と実測値の相関

PDB ID	Antibody	pIC_{50}	IFIE-sum (kcal/mol)
7JZL	LCB1 (peptide)	10.60	-355.05
7JZN	LCB3 (peptide)	10.30	-365.32
6XCM	C105	9.26	-216.99
7JMO	COVA2-04	8.33	-213.46
7CH4	BD-604	9.63	-265.81
7C01	CB6	9.13	-252.93
7BZ5	B38	8.43	-270.11
7CH5	BD-629	9.89	-336.00
7K8M	C102	9.15	-168.66
6XC4	CC12.3	9.39	-250.00
6XC2	CC12.1	9.41	-283.65
6XE1	CV30	9.19	-219.39

※ RBD全体-Class 1抗体全体

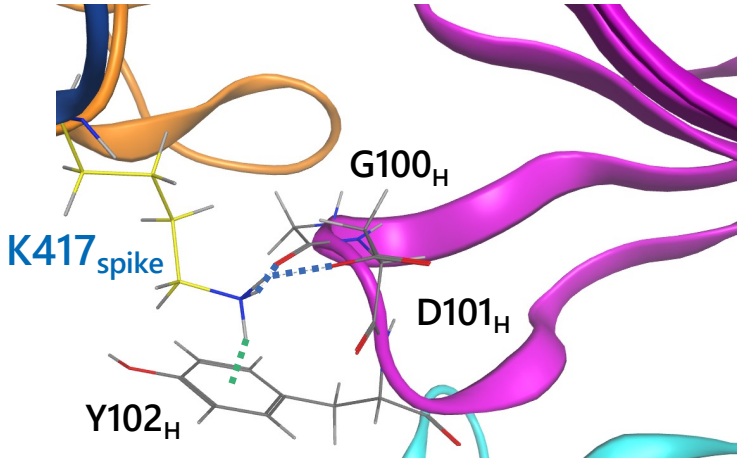
R^2 = 0.540



先のRBD全体の相関とほぼ同程度の相関がみられた。
着目した9残基は結合エネルギーに大きく寄与している。

9残基の中で特に重要な相互作用 (例 RBD-BD-629 Fab)

①. K417, N501 (変異報告のあるアミノ酸残基)

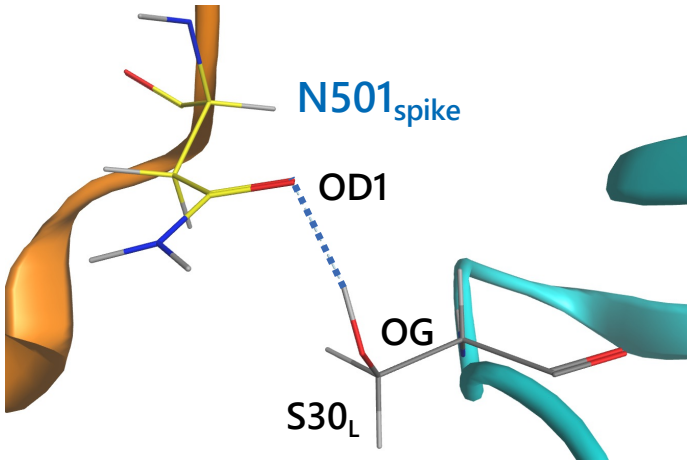


: 水素結合

: π軌道相互作用

変異 (K417T/N)による抗体からのescapeの報告あり

(β株、γ株)



: 水素結合

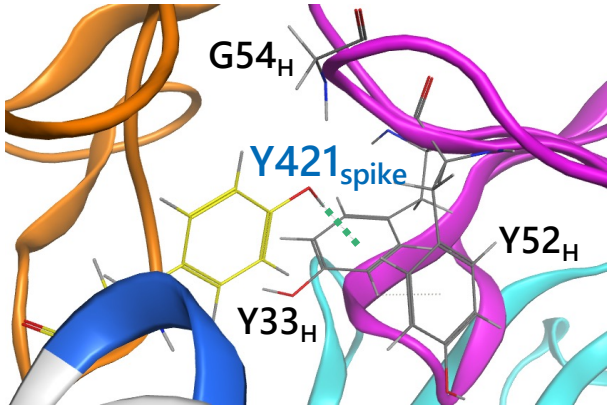
変異 (N501Y) による感染力増強の報告あり

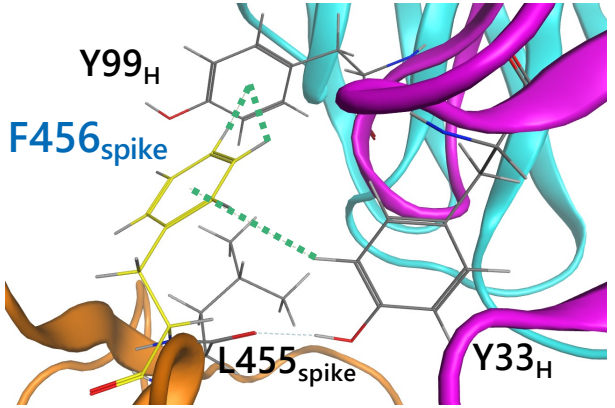
(α、β、γ株で共通)

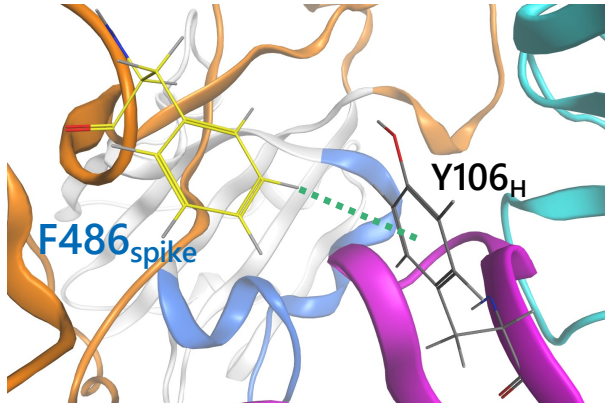
野生型で重要であったことから、
変異の影響は大きいと思われる。

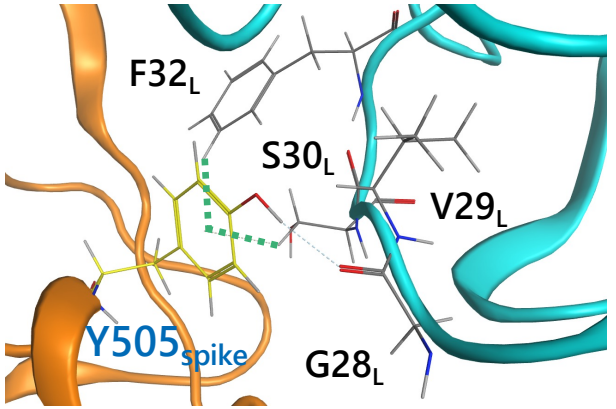
②. 関連研究 (分子動力学 (MD) 法) では検出されなかった芳香族アミノ酸残基

Luan, B. *et al.*, *JPCL* (2020)









DI項によりπ軌道相互作用を
精密に評価することができた。

本日の内容

- FMO計算によるタンパク質-タンパク質間相互作用解析の例

  ～SARS-CoV-2 RBD-Class1 抗体間の相互作用解析

- **FMODBを活用した相互作用解析**
  - **1:1の相互作用解析・デモ**
  - **N:1の相互作用解析・デモ**
  - **N:Mの相互作用解析・デモ**

↑本日の解析・デモの題材

K. Watanabe *et al*, *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 4059-4066

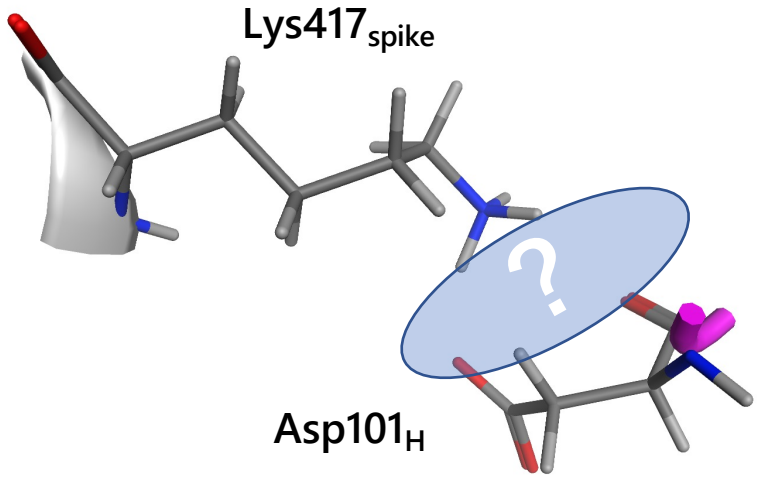
そもそも何を
表しているのか?

FMO計算の解析の基本単位 (例: RBD-BD-629 Fab)

① 1:1解析

着目フラグメントと
その他のフラグメントとの間の
相互作用解析

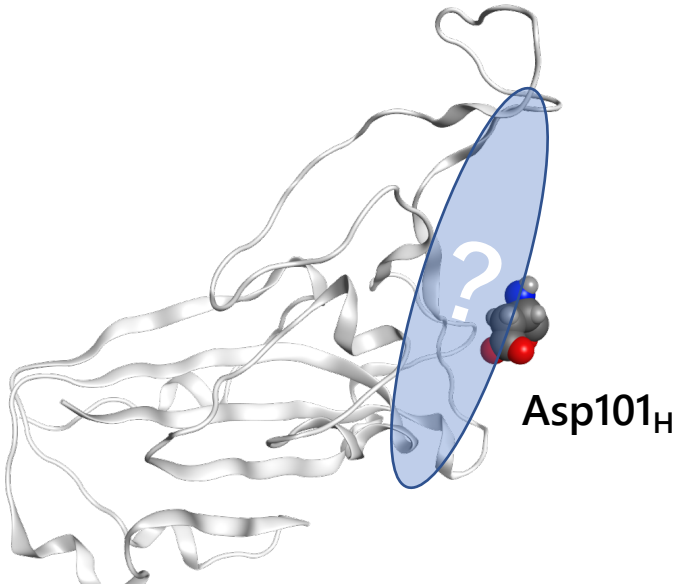
例. **RBD K417-抗体 H鎖 D101**



② N:1解析

着目フラグメント群と
ある1フラグメントとの間の
相互作用解析

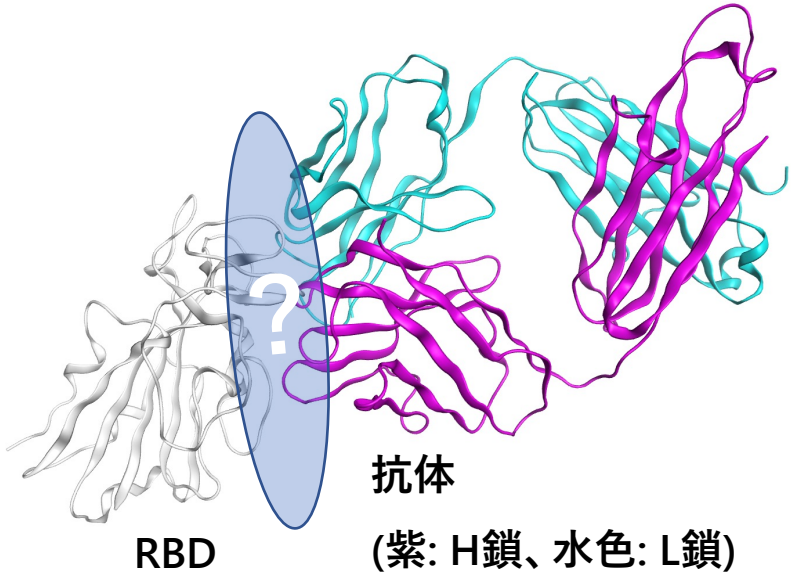
例. **RBD-抗体 H鎖 D101**



③ N:M解析

着目フラグメント群と
その他のフラグメント群の
相互作用解析

例. **RBD-抗体**



本日の内容

- FMO計算によるタンパク質-タンパク質間相互作用解析の例

  ～SARS-CoV-2 RBD-Class1 抗体間の相互作用解析

- **FMODBを活用した相互作用解析**

  - **1:1の相互作用解析・デモ**

  - N:1の相互作用解析・デモ

  - N:Mの相互作用解析・デモ

目標: 着目フラグメントと強く相互作用しているフラグメントの決定

↑本日の解析・デモの題材

K. Watanabe *et al*, *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 4059-4066

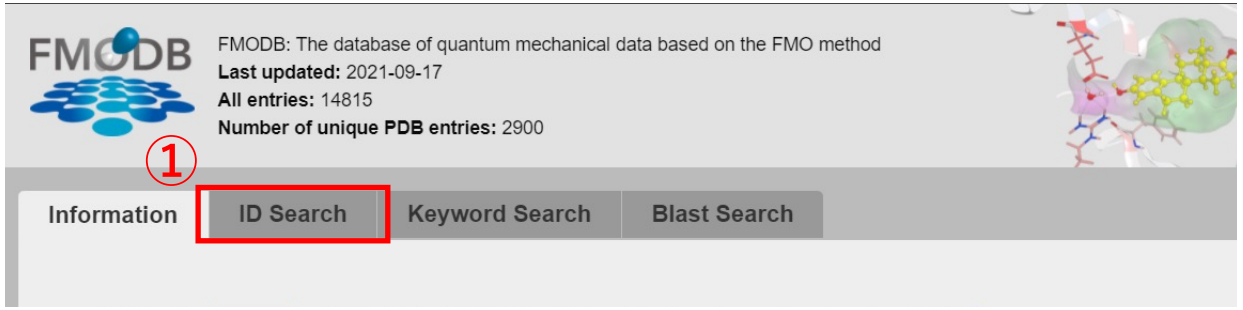
フラグメント間の相互作用解析 (該当構造の検索)

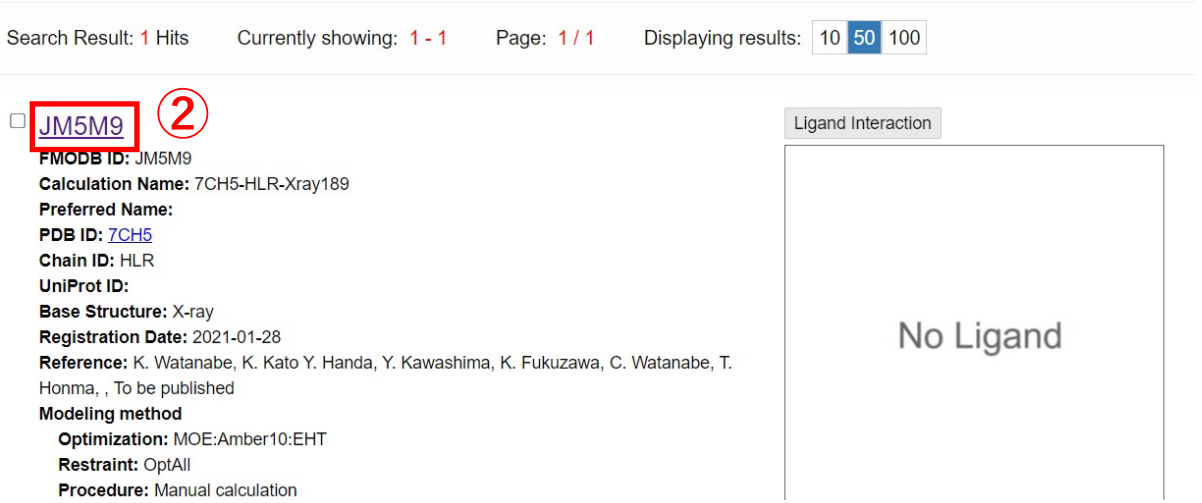
FMODB HOMEでID Searchを選択①

解析対象のPDB or FMODB IDを入力

FMODB IDを選択②

PDB ID: 7CH5
FMODB ID: JM5M9

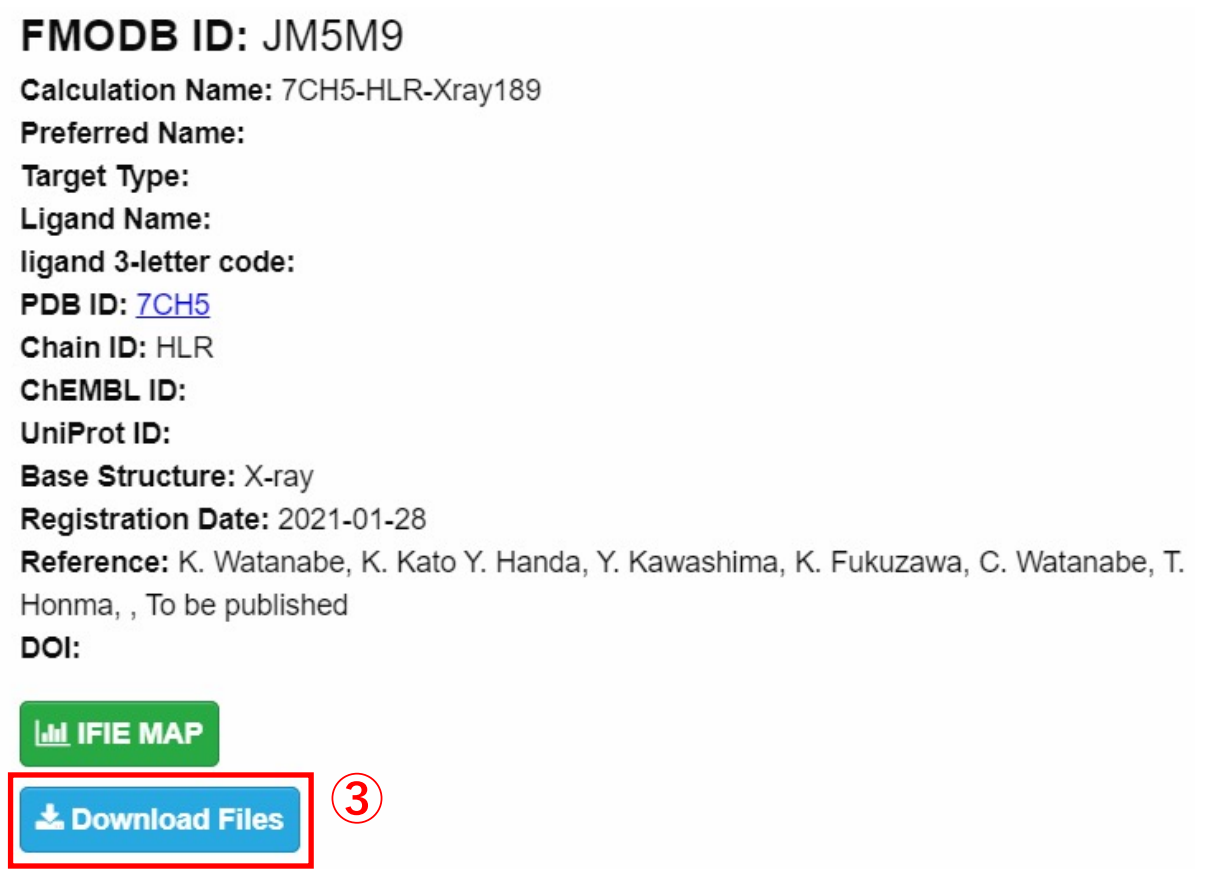




Download Filesを選択③→ **All Calculation Data (zip)**

解析構造をダウンロード (7ch5_wt_optall.cpf、

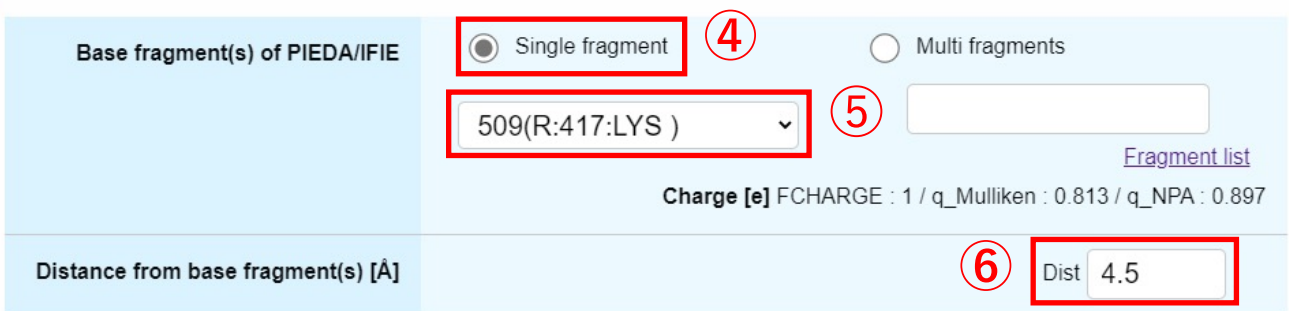
後でBiostation Viewerでの解析の際に利用)



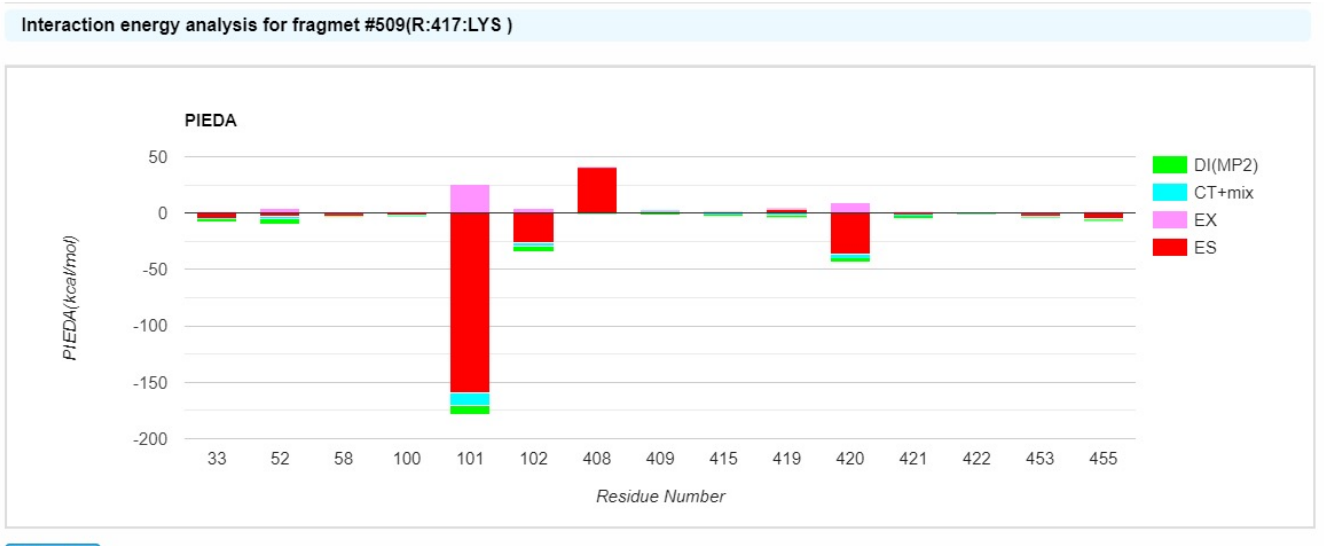
フラグメント間の相互作用解析 (重要な相互作用の検出)

Interactive modeの設定

- Base fragment(s) of PIEDA/IFIEで Single fragmentを指定④
- 真下の欄で着目残基を選択 (今回はK417 or N501) ⑤
- Distance from base fragment(s) [Å] で4.5と入力⑥ → Submit

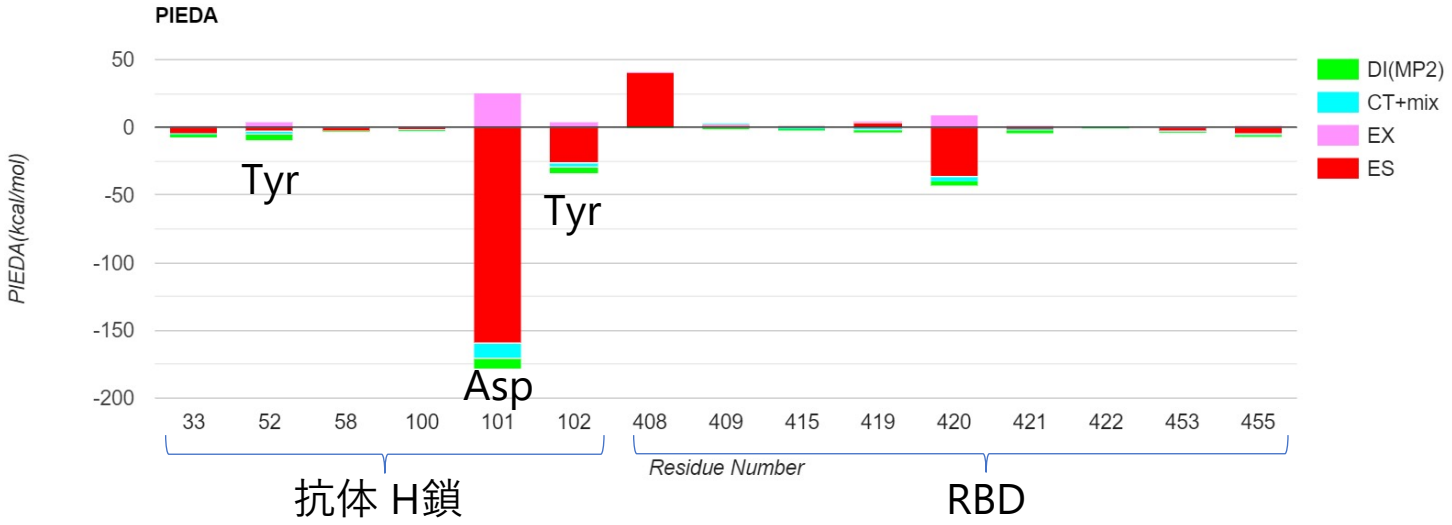


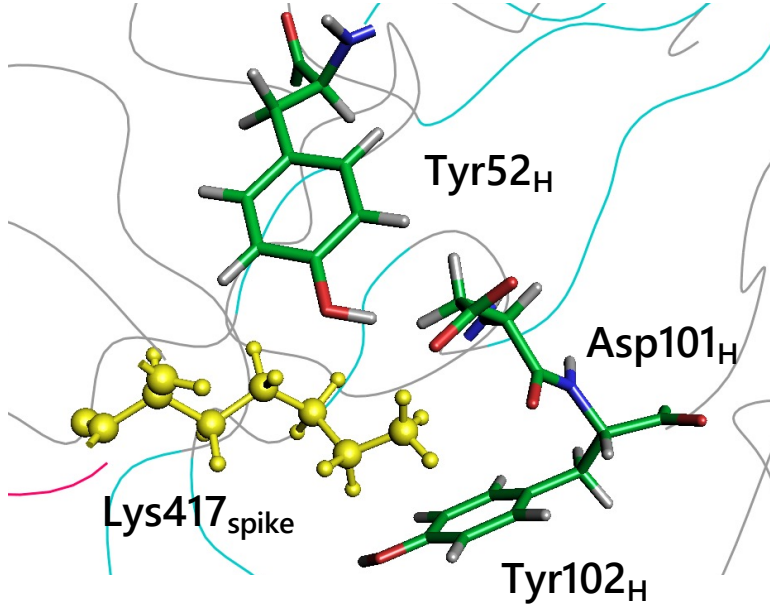
着目残基との最近接原子間距離が 4.5 Å 以内にある残基についての相互作用エネルギーの積み上げ棒グラフが表示される。



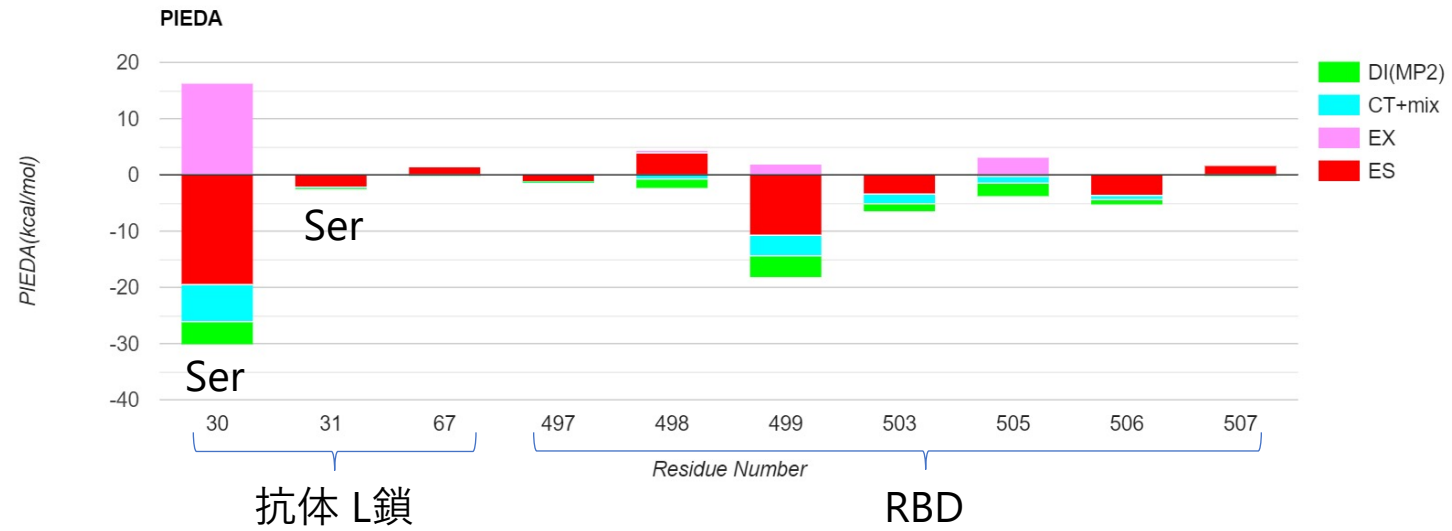
フラグメント間の相互作用解析 (重要な相互作用の検出)

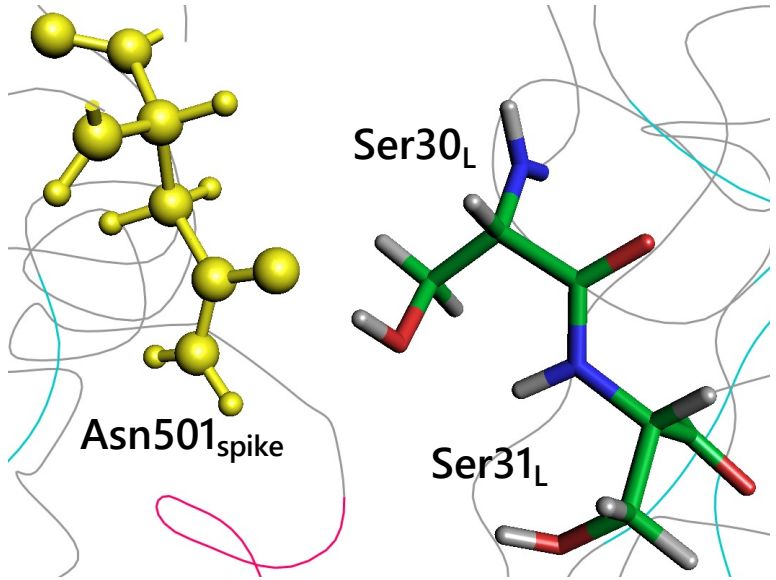
7CH5 (Distance from fragment 509 (417:Lys) < 4.5 Å)



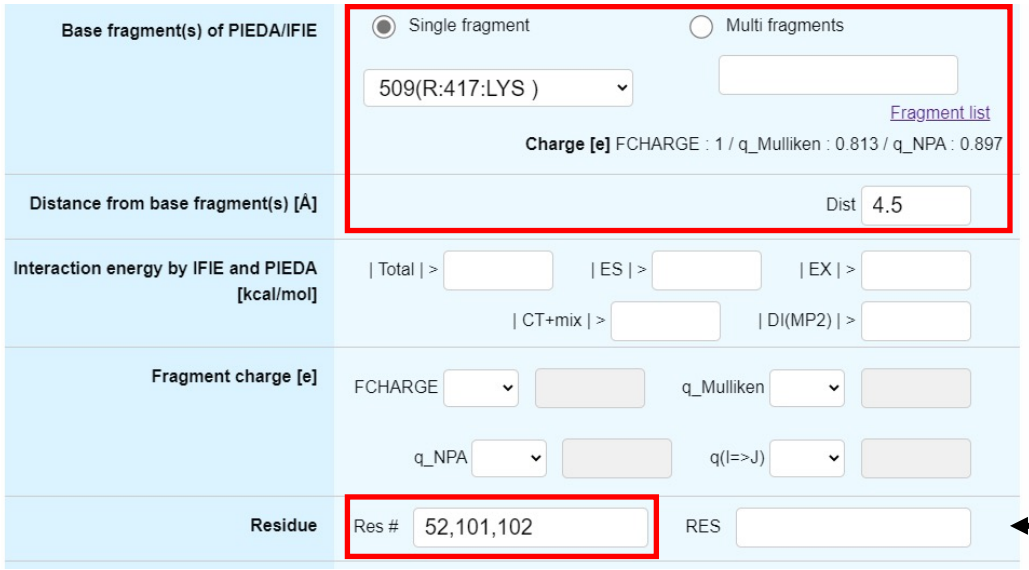


7CH5 (Distance from fragment 591 (501:Asn) < 4.5 Å)





フラグメント間の相互作用解析 (必要な相互作用のみ表示)

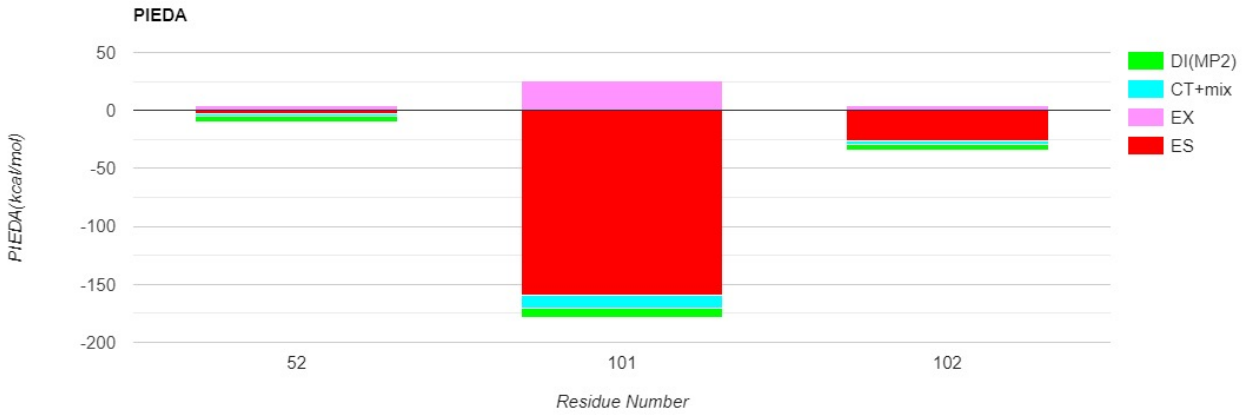


先ほどの設定はそのまま

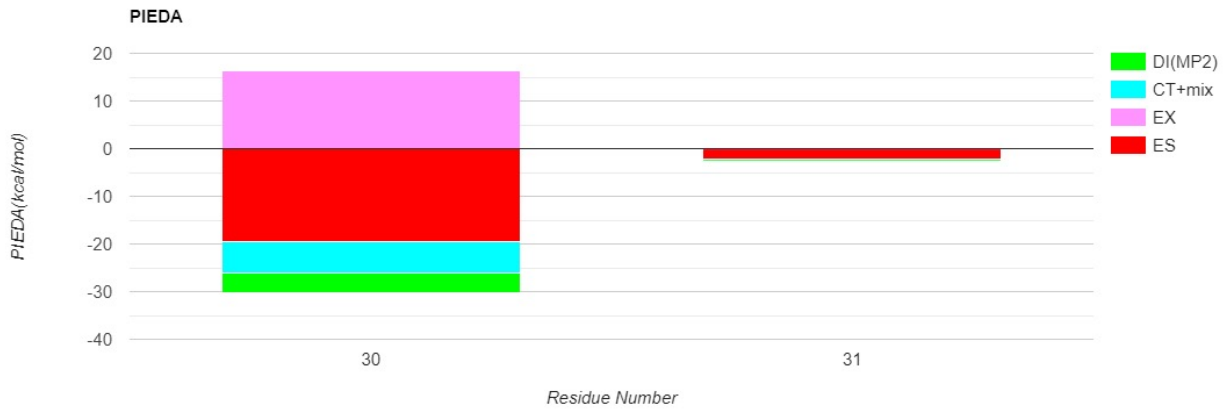
結果を表示したい残基番号のみを入力 → Submit

出力される積み上げ棒グラフ

- 417:Lys

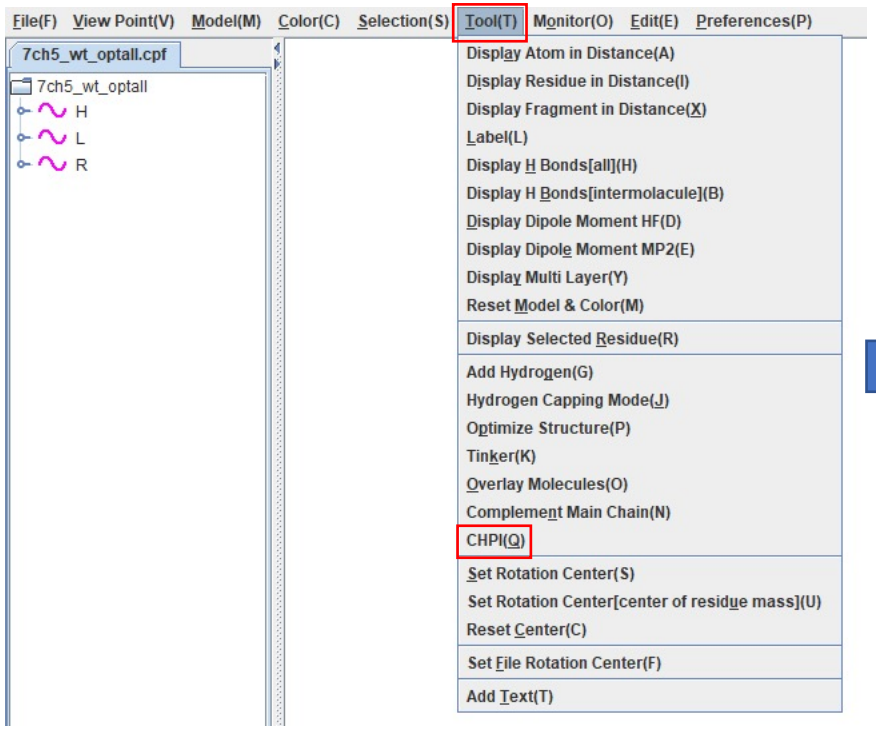


- 501:Asn

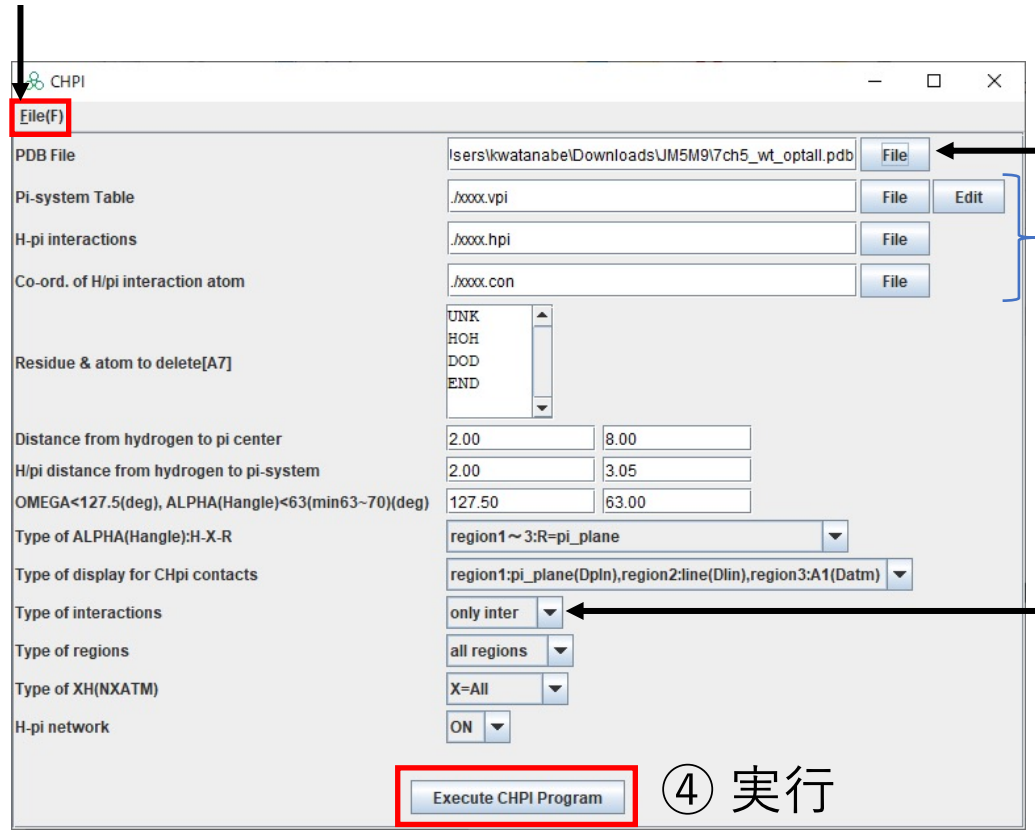


フラグメント間の相互作用解析 (XH/π相互作用の解析)

Tool > CHPI を選択



② PDB File入力後、File > Set Default Valueを選択 → ※が入力される



① 該当のPDB Fileを選択

※

③ only interに変更

④ 実行

基本的には入出力ファイル、Type of interactions以外は変更しない。

フラグメント間の相互作用解析 (XH/π相互作用の解析)

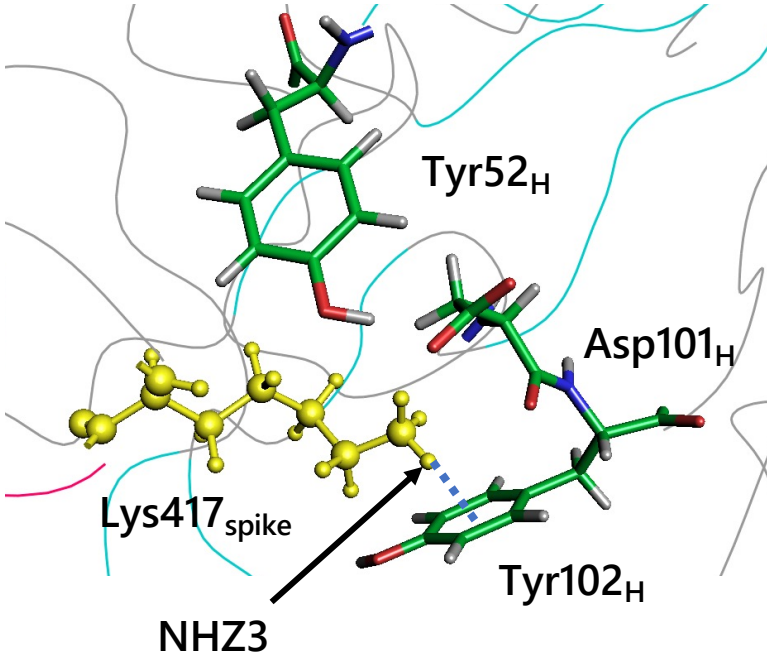
7ch5_wt_optall.hpiをテキストエディタで開く

中ほどにある**Intermolecular H/pi interactions**を確認

Intermolecular H/pi interactions

	pi						HX				Geometry					
	IDRD	RES	KL	VPI	VATM	N	IDRD	RES	VATM	N	DPLN	DLIN	DATM	OMEGA	Hangl	RG
1	H31	ARG	13	OLE	NH2	2	R458	LYS	CHE3	18	2.49	****	[2.79]	116.73	8.79	3
2	H99	TYR	11	SIX	CE1	3	R456	PHE	CHZ	20	[2.81]	2.81	2.83	89.39	32.97	1
3	H102	TYR	11	SIX	CE1	3	R417	LYS	NHZ3	22	2.45	****	[2.76]	117.59	40.29	3
4	H103	TYR	11	SIX	CE2	5	L49	HIS	CHB3	9	2.85	[2.86]	2.89	93.34	45.61	2
5	H106	TYR	11	SIX	CE2	5	R486	PHE	CHE1	16	2.29	[2.69]	2.70	121.72	33.90	2
6	H107	TRP	12	SIX	CD2	2	L44	PRO	CHG3	11	[2.49]	2.65	2.70	70.48	36.55	1
7	H126	PHE	11	SIX	CE1	3	L124	GLN	CHA	4	2.64	****	[2.82]	111.04	43.91	3
8	H126	PHE	11	SIX	CD1	2	L124	GLN	CHB3	9	2.87	[2.87]	2.89	93.15	41.66	2
9	H126	PHE	11	SIX	CE2	5	L124	GLN	CHG2	11	[2.75]	2.76	2.84	84.63	22.48	1
10	H170	PHE	11	SIX	CE1	3	L164	THR	CHG2	12	2.50	****	[2.79]	116.24	26.67	3
11	H170	PHE	11	SIX	CE2	5	L176	SER	CHB2	8	[2.66]	2.66	2.69	87.38	31.92	1
12	L91	TYR	11	SIX	CD1	2	H102	TYR	CHB2	8	[2.56]	2.56	2.59	88.47	37.11	1
13	L91	TYR	11	SIX	CZ	4	H103	TYR	CHD2	14	2.75	[2.76]	2.80	96.08	37.57	2
14	L96	ARG	13	OLE	NH2	2	H101	ASP	CHA	4	2.55	****	[2.80]	114.66	26.11	3
15	L98	PHE	11	SIX	CE1	3	H45	LEU	CHB2	8	[2.94]	3.04	3.09	74.84	60.28	1
16	L98	PHE	11	SIX	CG	1	H45	LEU	CHB3	9	2.74	[2.75]	2.77	93.05	47.51	2
17	L98	PHE	11	SIX	CE2	5	H45	LEU	CHD1	13	2.75	****	[2.94]	110.50	44.54	3
18	L116	PHE	11	SIX	CE1	3	H141	ALA	NH	2	2.69	[2.99]	2.99	115.61	44.55	2
19	L116	PHE	11	SIX	CG	1	H141	ALA	CHB2	8	[2.83]	2.84	2.91	85.50	50.30	1
20	L116	PHE	11	SIX	CE2	5	H141	ALA	CHB1	9	[2.97]	3.00	3.06	81.62	59.17	1
21	L118	PHE	11	SIX	CD1	2	H128	LEU	CHB2	8	[2.72]	2.72	2.77	88.05	19.67	1
22	R473	TYR	11	SIX	CZ	4	H31	ARG	NHE	17	2.06	****	[2.54]	125.83	12.56	3
23	R473	TYR	11	SIX	CE1	3	H31	ARG	NHH2	24	[2.46]	2.47	2.49	84.51	16.33	1
24	R489	TYR	11	SIX	CD1	2	H99	TYR	CHE1	16	[2.97]	3.11	3.17	72.62	7.10	1
25	R505	TYR	11	SIX	CD1	2	L32	PHE	CHE1	16	2.25	****	[2.78]	126.04	44.51	3

[]:H/pi distance Hangl:type_0



目視のみならず、計算結果から根拠を持ってXH/π相互作用の有無を判断できる

本日の内容

- FMO計算によるタンパク質-タンパク質間相互作用解析の例

  ～SARS-CoV-2 RBD-Class1 抗体間の相互作用解析

- **FMODBを活用した相互作用解析**
  - 1:1の相互作用解析・デモ
  - **N:1の相互作用解析・デモ**
  - N:Mの相互作用解析・デモ

THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY LETTERS

A JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

pubs.acs.org/JPCL

Letter

Intermolecular Interaction Analyses on SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor Binding Domain and Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor-Blocking Antibody/Peptide Using Fragment Molecular Orbital Calculation

Kazuki Watanabe, Chiduru Watanabe,* Teruki Honma, Yu-Shi Tian, Yusuke Kawashima, Norihito Kawashita, Tatsuya Takagi,* and Kaori Fukuzawa*

Cite This: J. Phys. Chem. Lett. 2021, 12, 4059−4066

Read Online

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information

ABSTRACT: The spike glycoprotein (S-protein) mediates SARS-CoV-2 entry via intermolecular interaction with human angiotensin-converting enzyme 2. The receptor binding domain (RBD) of the S-protein has been considered critical for this interaction and acts as the target of numerous neutralizing antibodies and antiviral peptides. This study used the fragment molecular orbital method to analyze the interactions between the RBD and antibodies/peptides and extracted crucial residues that can be used as epitopes. The interactions evaluated as interfragment interaction energy values between the RBD and 12 antibodies/peptides showed a fairly good correlation with the experimental activity pIC_{50} (R^2 = 0.540). Nine residues (T415, K417, Y421, F456, A475, F486, N487, N501, and Y505) were confirmed as being crucial. Pair interaction energy decomposition analyses showed that hydrogen bonds, electrostatic interactions, and π-orbital interactions are important. Our results provide essential information for understanding SARS-CoV-2−antibody/peptide binding and may play roles in future antibody/antiviral drug design.

Epitopes and binding-affinities between SARS-CoV-2 S-protein and ACE2-blocking antibodies

↑本日の解析・デモの題材

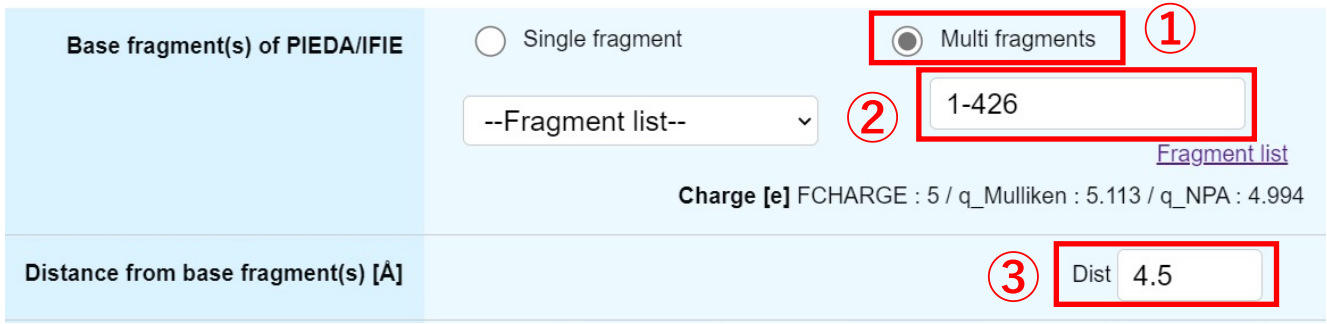
K. Watanabe *et al*, *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 4059-4066

目標: 着目フラグメント群と強く相互作用しているフラグメントの決定

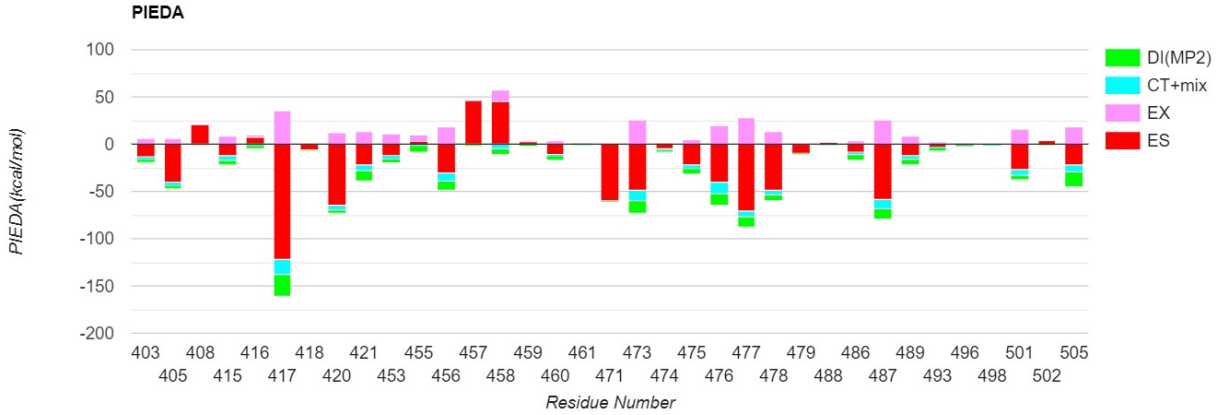
1フラグメント-全フラグメント間の相互作用解析

Interactive modeの設定

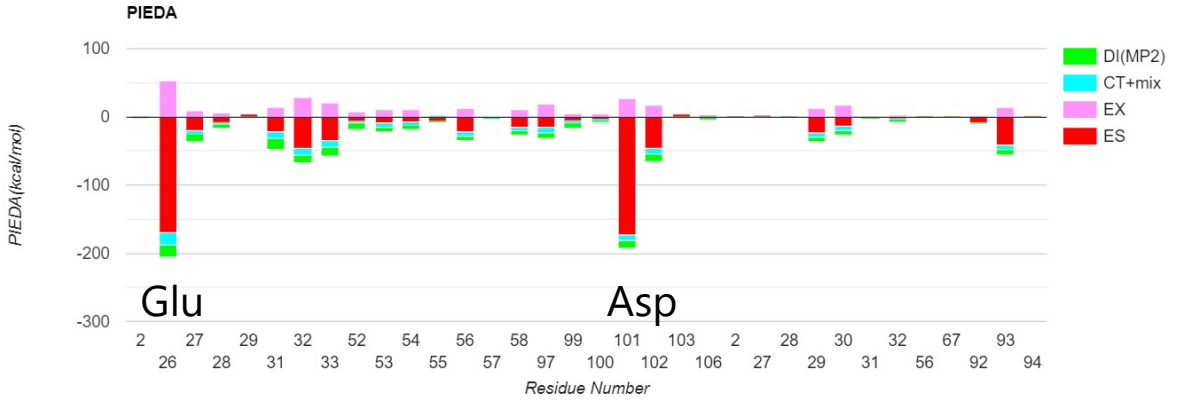
- Base fragment(s) of PIEDA/IFIEで Muti fragmentsを指定①
- 抗体 or RBDの全フラグメントを入力 (抗体: 1-426, RBD: 427-606) ②
- Distance from base fragment(s) [Å] で 4.5と入力③ → Submit (少し時間かかる)



Distance from fragments 1-426 (417:Lys) < 4.5 Å



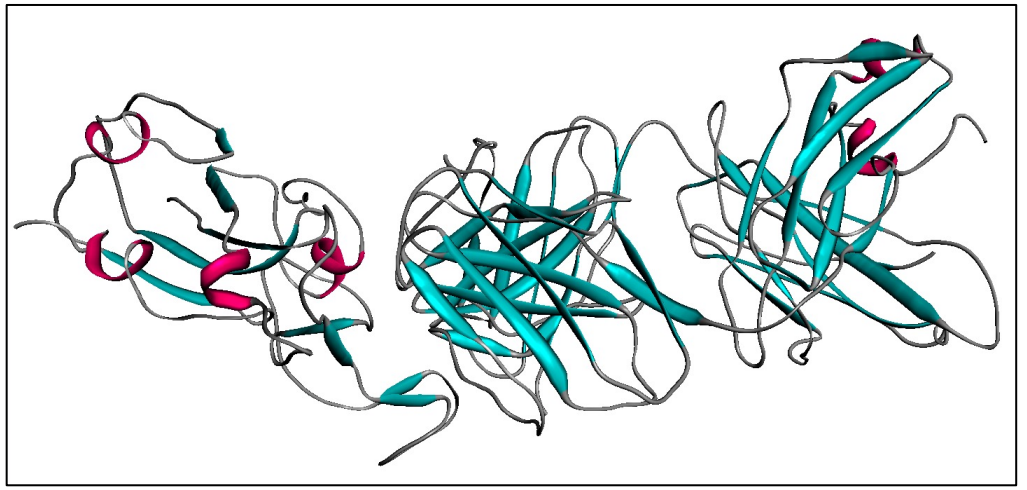
Distance from fragments 427-606 (417:Lys) < 4.5 Å)



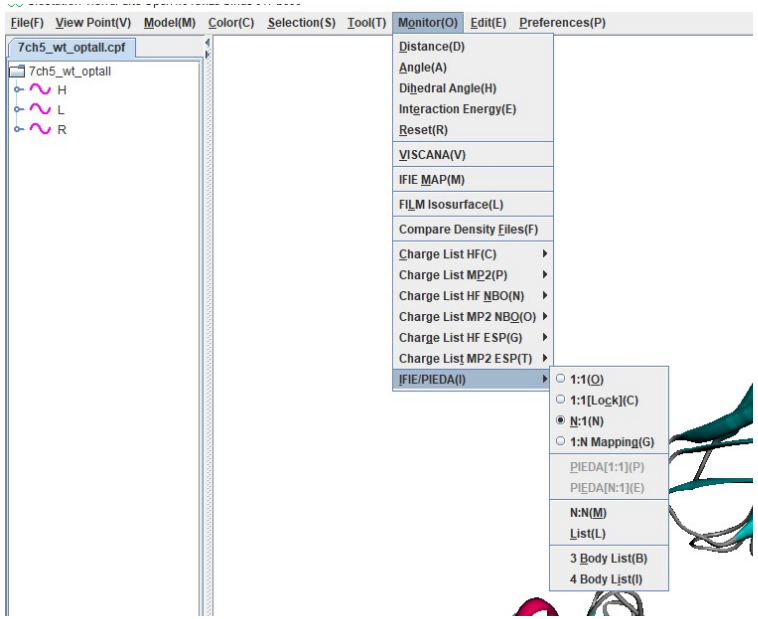
1フラグメント-全フラグメント間の相互作用解析 (結果の可視化)

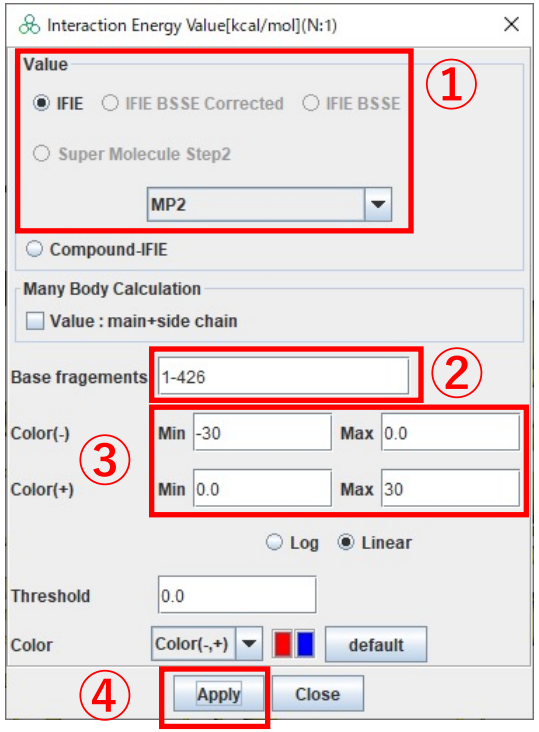
I. Model > Structure > Solid Ribbonを選択

→デフォルト (Cα[line]) よりも後の結果が見やすい。



II. Monitor > IFIE/PIEDA > N:1





表示する値を選択①

Base Fragmentsに抗体 or RBDの全フラグメントを入力②

抗体: 1-426、RBD: 427-606

可視化の際のMin, Maxの値の指定③

→ Apply④

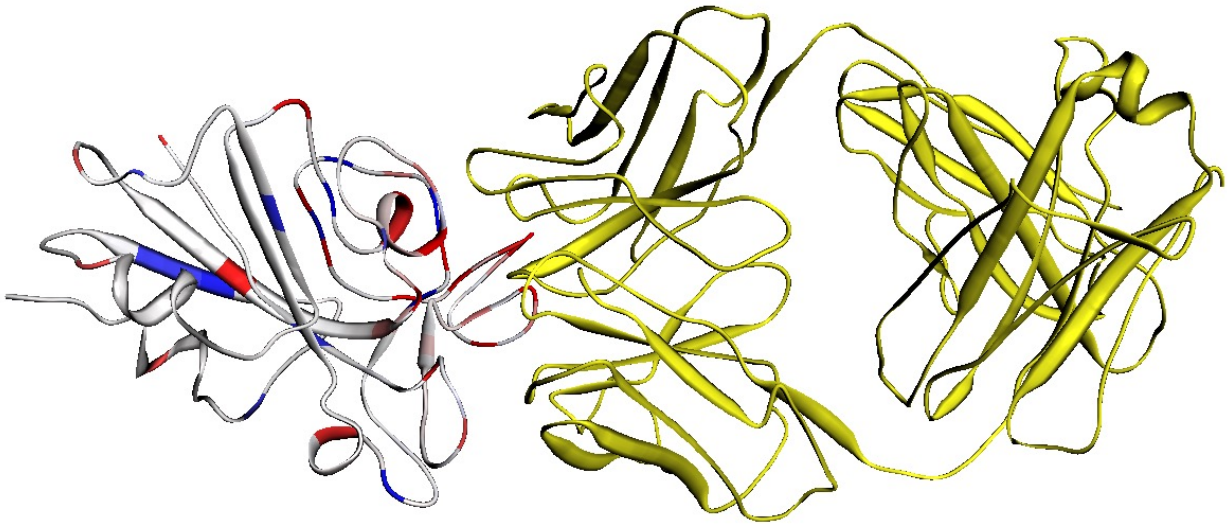
1フラグメント-全フラグメント間の相互作用解析 (出力結果)

リボン上の色・濃淡の違いにより、相互作用に寄与する残基を判断できる。

-30 ES 30

Interaction Energy

Base fragments 1-426

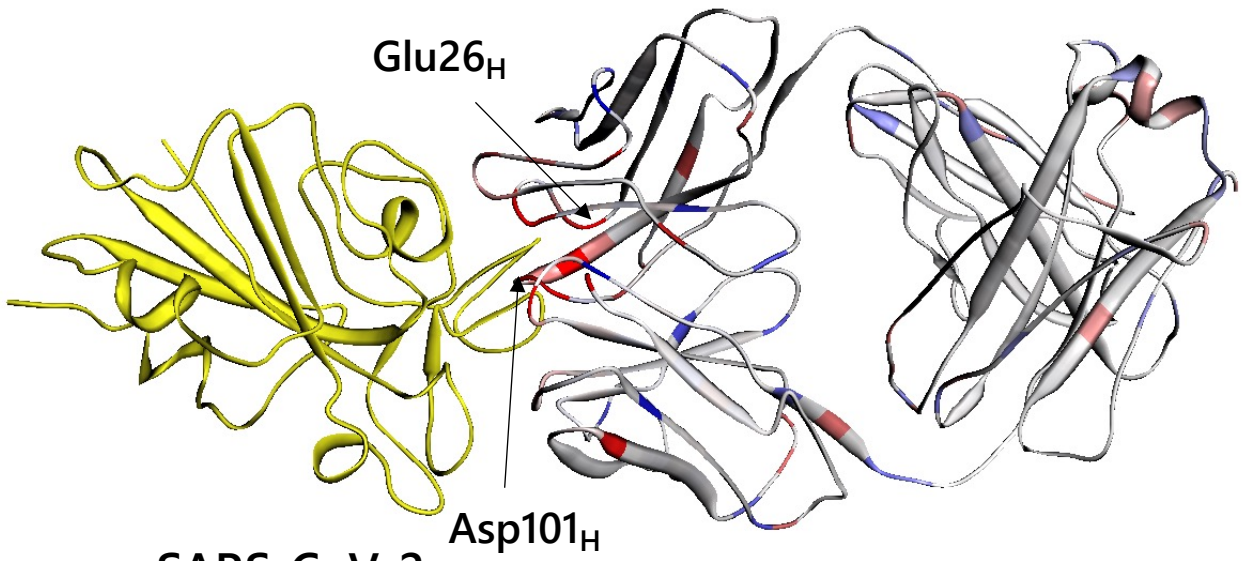


SARS-CoV-2

S-protein RBD

BD-629 Fab

Base fragments 427-606



SARS-CoV-2

S-protein RBD

BD-629 Fab

本日の内容

- FMO計算によるタンパク質-タンパク質間相互作用解析の例

  ～SARS-CoV-2 RBD-Class1 抗体間の相互作用解析

- **FMODBを活用した相互作用解析**
  - 1:1の相互作用解析・デモ
  - N:1の相互作用解析・デモ
  - **N:Mの相互作用解析・デモ**

THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY LETTERS

A JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

pubs.acs.org/JPCL

Letter

Intermolecular Interaction Analyses on SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor Binding Domain and Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor-Blocking Antibody/Peptide Using Fragment Molecular Orbital Calculation

Kazuki Watanabe, Chiduru Watanabe,* Teruki Honma, Yu-Shi Tian, Yusuke Kawashima, Norihito Kawashita, Tatsuya Takagi,* and Kaori Fukuzawa*

Cite This: J. Phys. Chem. Lett. 2021, 12, 4059−4066

Read Online

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information

ABSTRACT: The spike glycoprotein (S-protein) mediates SARS-CoV-2 entry via intermolecular interaction with human angiotensin-converting enzyme 2. The receptor binding domain (RBD) of the S-protein has been considered critical for this interaction and acts as the target of numerous neutralizing antibodies and antiviral peptides. This study used the fragment molecular orbital method to analyze the interactions between the RBD and antibodies/peptides and extracted crucial residues that can be used as epitopes. The interactions evaluated as interfragment interaction energy values between the RBD and 12 antibodies/peptides showed a fairly good correlation with the experimental activity pIC_{50} (R^2 = 0.540). Nine residues (T415, K417, Y421, F456, A475, F486, N487, N501, and Y505) were confirmed as being crucial. Pair interaction energy decomposition analyses showed that hydrogen bonds, electrostatic interactions, and π-orbital interactions are important. Our results provide essential information for understanding SARS-CoV-2−antibody/peptide binding and may play roles in future antibody/antiviral drug design.

Epitopes and binding-affinities between SARS-CoV-2 S-protein and ACE2-blocking antibodies

↑本日の解析・デモの題材

K. Watanabe *et al*, *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 4059-4066

目標: RBD-抗体間の相互作用

エネルギーと活性値pIC_{50}の相関の確認

N:Mの相互作用解析 (12構造のBinding Energy取得)

① カンマ区切りで使いたいBinding EnergyのFMODB IDを入れてGoogle Chrome等のアドレスバーに代入

http://drugdesign.riken.jp/fcgibin/fmodbrest/depositor/data/manual/ligand/GQ1L1,1JR2Z,9Y3N2,8JL8Y,N34VQ,JM169,3N63L,JM5M9,V2M81,MM56Z,7J93K,LL1M9

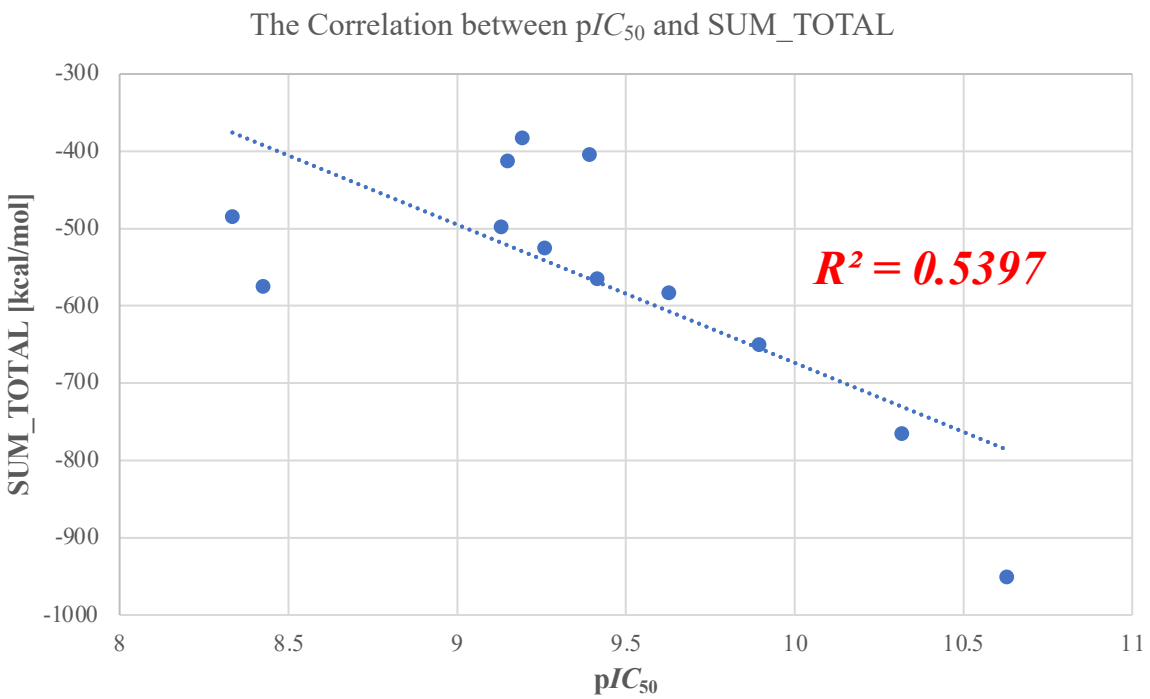
この部分に用いる
FMODB IDを羅列

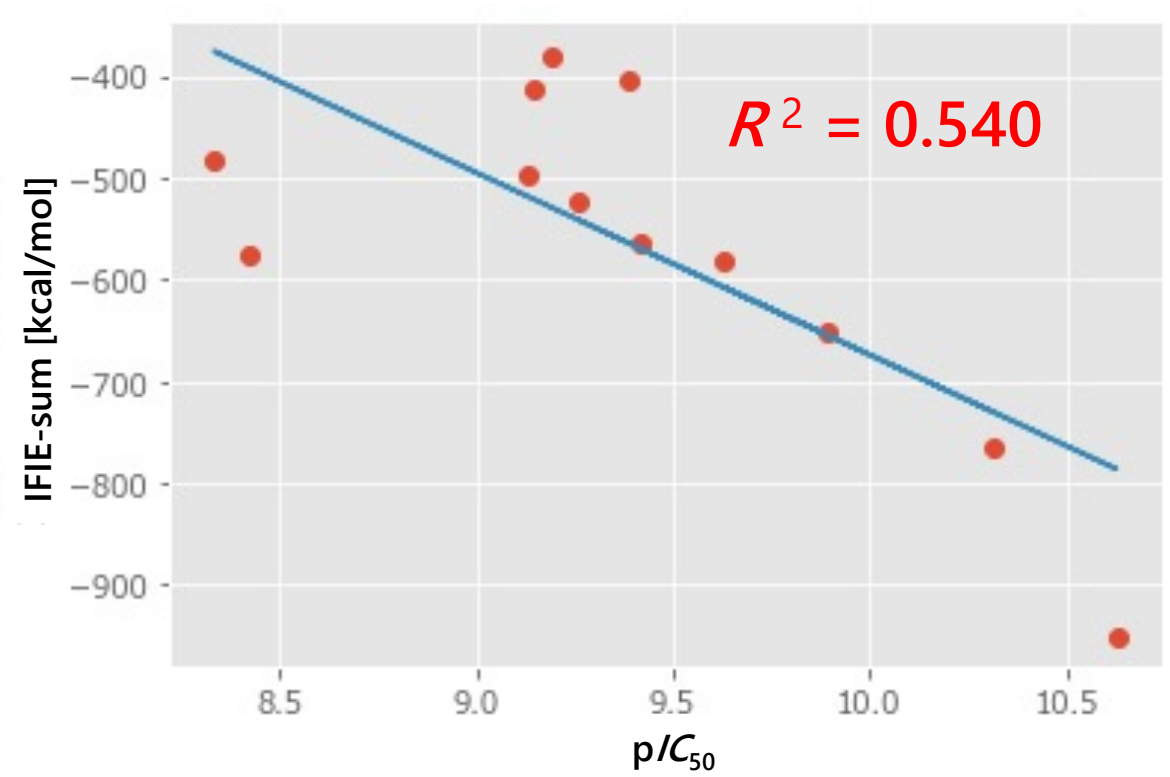
② 出力は下記のように、FMODB IDごとに返ってくる (下記は異なる系の出力例)。

“SUM_TOTAL”に対応する数値 (赤枠内) を何らかの方法で抜き出し、pIC_{50}との相関を確認する。

{"Lists":[{"FmodbId":"V2G31","Content":{"FMODB_registration_note_data_format":"0.1","SUM_M_Fragment_numbers":"1-112,114-318","SUM_N_Fragment_numbers":"319",
"PIEDA_SUM_ES":"-141.4486","PIEDA_SUM_EX":"84.6444","PIEDA_SUM_CT":"-39.4898","PIEDA_SUM_DI_MP2":"-85.3411","PIEDA_SUM_q_IJ":"0.2160",
"SUM_TOTAL":"-181.6351","IFIE_SUM_MP2":"-181.6351","IFIE_SUM_HF":"-96.2940","Binding_Energy_Label":"Ligand binding energy without solvent",
"note":"This value is summation of IFIE between receptor and ligand fragments without solvent fragments."}},
.
.
.
{"FmodbId":"1JLMZ","Content":{"FMODB_registration_note_data_format":"0.1","SUM_M_Fragment_numbers":"1-144,146-
304","SUM_N_Fragment_numbers":"305","PIEDA_SUM_ES":"-28.6184","PIEDA_SUM_EX":"25.6170","PIEDA_SUM_CT":"-8.5558","PIEDA_SUM_DI_MP2":"-
32.3115","PIEDA_SUM_q_IJ":"0.0014","SUM_TOTAL":"-43.8687","IFIE_SUM_MP2":"-43.8687","IFIE_SUM_HF":"-11.5572","Binding_Energy_Label":"Ligand binding
energy","note":"removed the IFIE of CYS145 "}}],"Count":3}

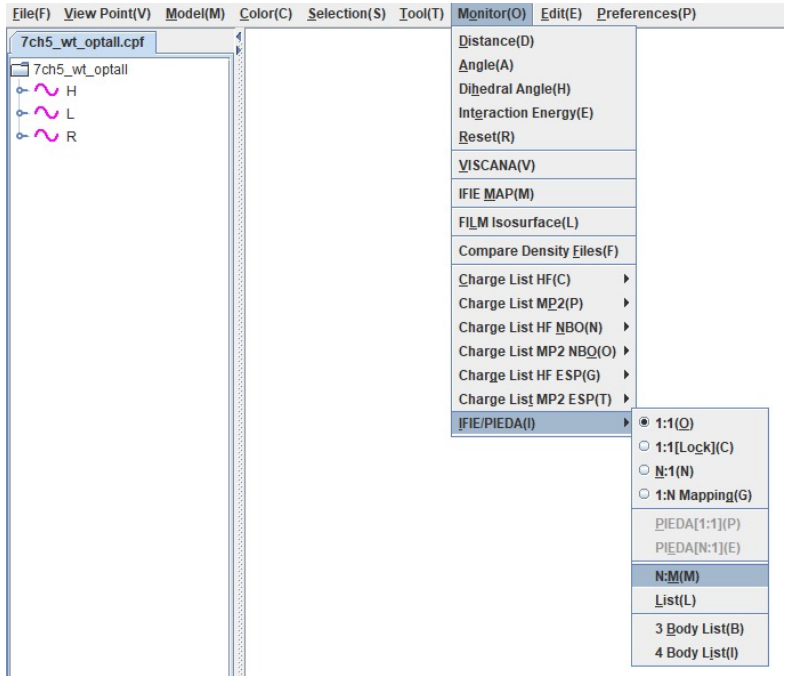
N:M (IFIE-sumと活性値の相関の確認)

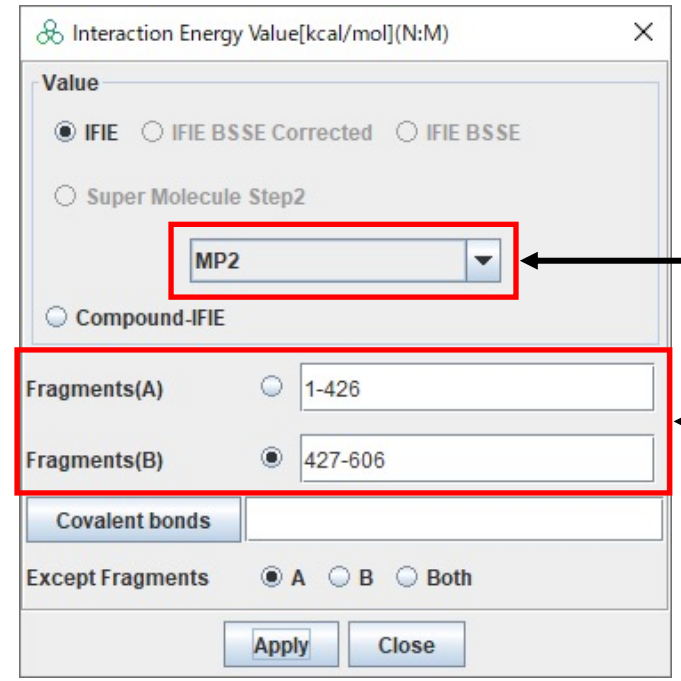




N:M (BioStation Viewerでの複合体間のエネルギーの取り出し)

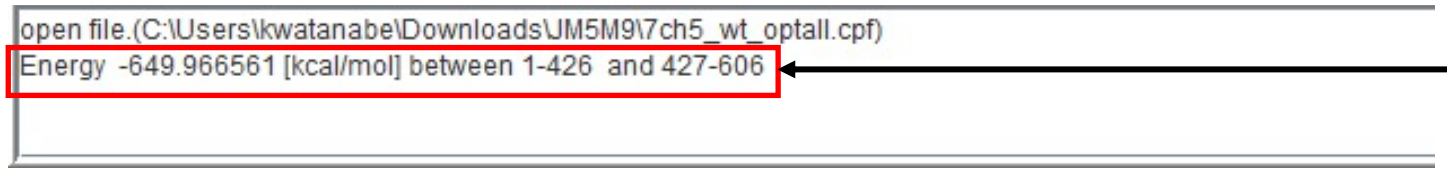
Monitor > IFIE/PIEDA > N:M





取得したい種類のエネルギーを選択

抗体 (1-426) とRBD (427-606) の全フラグメント番号をそれぞれ入力



ウインドウ左下の欄に入力した
フラグメント間のエネルギーが出力される
(左の例はMP2 (IFIE-sum))

まとめ

- タンパク質-タンパク質間相互作用を対象に、FMODBとBioStation Viewerを活用して1:1, N:1, N:M等の目的に応じた解析を行うことが出来る。
- 1:1, N:1解析において、着目構造に関する計算結果、構造の可視化や重要残基の検出をスムーズに行うことが出来る。
- N:M解析において、複数の計算結果をFMODBからJSON形式で一括で取得し、実験値と計算値の相関の確認等、種々の解析をスムーズに行うことが出来る。