

GENESIS Interface と siRNA Builder の紹介

MOE に搭載されている多彩なアプリケーションは独自のプログラミング言語 Scientific Vector Language (SVL) で開発されています。ユーザーは SVL プログラムの追加やカスタマイズによって MOE の機能をさらに強化できます。本稿では、SVL により開発された 2 つのアドオンプログラム (GENESIS Interface と siRNA Builder) を紹介します。

■ GENESIS Interface

■ GENESIS Interface について

GENESIS Interface は分子動力学 (MD) 計算ソフトウェア GENESIS (GENeralized-Ensemble Simulation System)¹⁾ を MOE から実行し、結果の MD トラジェクトリーを MOE に読み込むためのインターフェースです。GENESIS はフリーかつオープンソースのソフトウェアで、理化学研究所により開発されています。全原子モデルによる通常の MD 計算のほか、自由エネルギー摂動法や QM/MM、粗視化シミュレーションなどにも対応し、多彩な機能を備えていますが、テキストでの入力ファイルの作成には経験が必要です。一方、MOE では、生体高分子のイオン化状態の最適化、N 末端・C 末端などのキャッピング処理、主鎖・側鎖の補完、溶媒やカウンターイオンの配置など、分子シミュレーションを行うための分子系の準備を簡便に行えます。また、MD トラジェクトリーの解析機能も充実しています。このような背景のもと、GENESIS の高度な計算機能をより簡単に使用できるようにするために GENESIS Interface の開発を行い、2024 年末に初版をリリースしました。現バージョンでは、GENESIS の MD シミュレーター SPDYN を使用した全原子モデルによる通常の MD 計算の実行と、MD トラジェクトリーの読み込みが可能です。

GENESIS Interface は以下の 2 つのアプリケーションで構成されています。

- GENESIS SPDYN Interface
- GENESIS Molecular Dynamics Player

■ GENESIS SPDYN Interface

GENESIS SPDYN Interface は GENESIS の SPDYN を実行するためのインターフェースです。パネルで計算条件やプロトコルの設定を行い、GENESIS での計算に必要な入力ファイル群を簡便に作成できます。

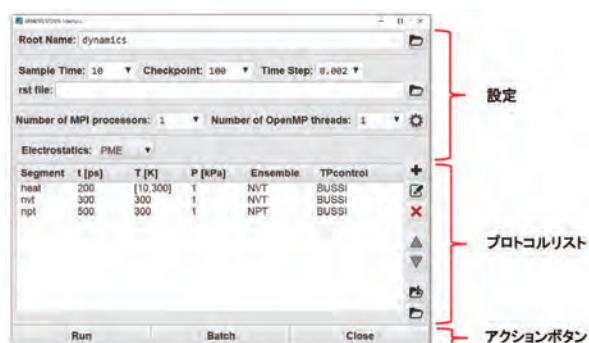


図 1. GENESIS SPDYN Interface パネル

このパネルからは直接 SPDYN を実行できる他、入力ファイル群と計算用スクリプトの出力のみを行うことも可能です。また、過去に設定したプロトコルの読み込みや計算のリスタートも簡便に行えます。

■ GENESIS Molecular Dynamics Player

GENESIS Molecular Dynamics Player は GENESIS SPDYN で計算された MD トラジェクトリーを MOE で可視化するためのインターフェースです。MOE に標準搭載されている Dynamics Player と同様の操作が行えます。トラジェクトリーの再生 / 停止や、再生速度の設定などが行えます。

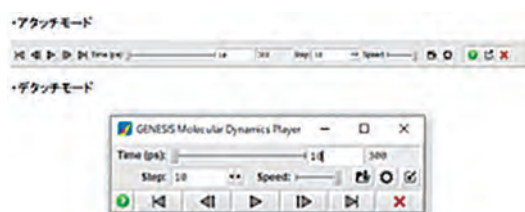


図 2. GENESIS Molecular Dynamics Player パネル

MD トラジェクトリーの可視化のほか、MOE 独自のデータベースファイルである mdb ファイルにトラジェクトリーを保存することもできます。mdb ファイルに保存することで、各種トラジェクトリー解析に展開できます。

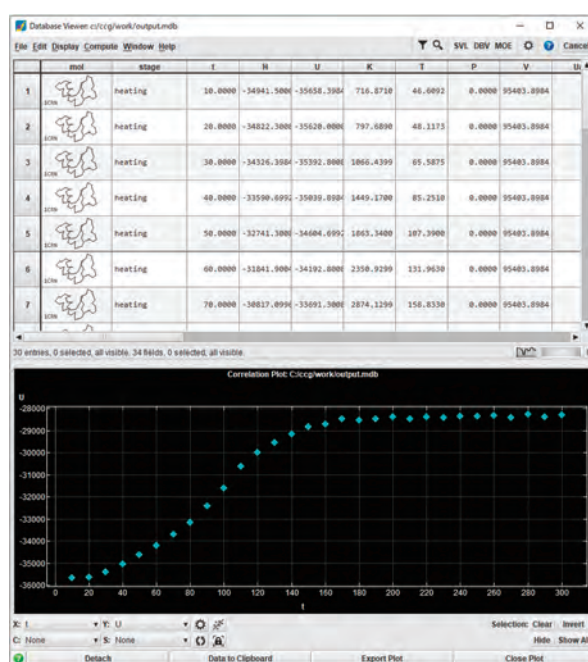


図 3. ポテンシャルエネルギー U の経時変化についての解析例

■ siRNA Builder: 人工核酸モデリングツール

■ siRNA Builder 概要

近年、アンチセンス核酸や small interfering RNA (siRNA) などの核酸医薬が、新たな創薬モダリティとして注目を集めています。核酸医薬は、従来のアプローチでは治療が困難だった遺伝性疾患、希少疾患、がんなどに対し、その原因となる DNA や RNA を直接標的とできる点が大きな特徴です。核酸医薬の開発においては、ヌクレアーゼ耐性の向上や薬効の増強を目的として、さまざまな化学修飾を施したヌクレオチドが広く導入されています (図 4)。

化学修飾ヌクレオチドを導入した人工核酸では、標的分子との相互作用や物性の変化が想定されますが、それらを予測し、合理的に設計するには、人工核酸の 3 次元構造を適切にモデリングする必要があります。siRNA Builder は siRNA を中心とする人工核酸のモデリングを支援する MOE のカスタムアプリケーションです。siRNA Builder は、siRNA のモデリングや核酸医薬で頻繁に用いられる糖部・リン酸部の修飾を、簡単なボタン操作で実行できます。また、MOE 2024.06 における力場の改良により、人工核酸に適した力場パラメーターが自動的に割り当てられ、専門家でなくとも簡単に分子シミュレーションを実施できます。

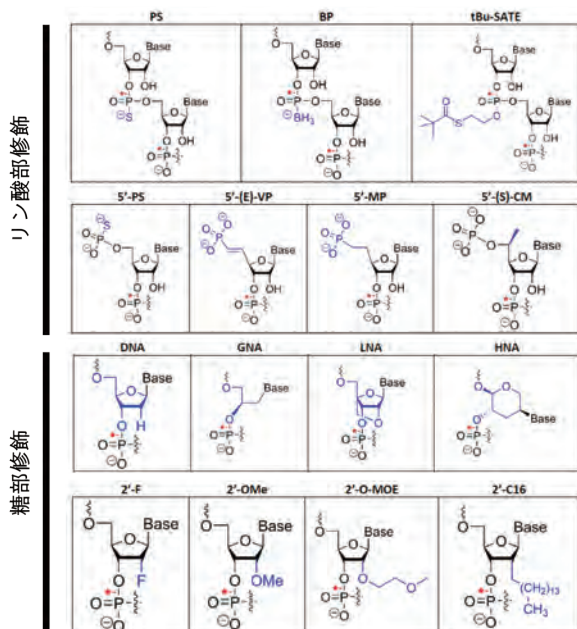


図 4. 核酸医薬における化学修飾の例^{2,3)}

■ MOE による siRNA の解析

● siRNA のモデリング

センス鎖とアンチセンス鎖の塩基配列を入力として、siRNA のモデルを自動的に構築できます (図 5)。二重らせん構造のタイプやオーバーハングの長さの指定も可能

です。複数の二重鎖の配列データを MOE のデータベースに格納すれば、それらに対して連続的にモデリングを実行できます。

● 修飾モデリング

指定したヌクレオチド残基に対して目的の修飾のボタンをクリックすることで、糖部やリン酸部が修飾された人工核酸を簡単にモデリングできます。導入可能な修飾パターンは図 4 のものを含めて 52 種類あります。さらに、これらを組み合わせたプリセットの修飾パターンが 11 種類あり、配列長が合致すればヌクレオチド残基を指定せずに修飾することもできます。修飾部位はアノテーション機能により可視化できます (図 5)。

● 構造解析

核酸の構造解析機能があり、主鎖二面角を測定したり、糖のパッキング状態を調べたりできます。これらの解析により、核酸の構造安定性や標的タンパク質との結合に対する理解を深めることができます。



図 5. siRNA Builder によるモデリングの例

■ MOE フォーラム 2025 開催告知

MOE フォーラム 2025 を 9 月 12 日 (金) に対面方式で開催いたします。講演のオンライン配信も予定しています。国内外のユーザーに MOE を利用した研究事例を紹介していただきます。開発元の CCG 社からは MOE の最新情報を提供いたします。さらに、ワークショップや懇親会も実施いたします。詳細は弊社ウェブページでご案内します。皆様のご参加をお待ちしております。

- 1) <https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt/>
- 2) Hu, B.; Zhong, L.; Weng, Y.; et al. *Sig. Transduct. Target Ther.* **2020**, *5* (101), 1–25.
- 3) Friedrich, M.; Aigner, A. *BioDrugs* **2022**, *36* (5), 549–571.