

課題名 (タイトル) :

結合自由エネルギーの超並列計算

利用者氏名 : 田村 勇之進

所属 : 情報基盤センター

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

ターゲットタンパク質と強く結合するような薬剤分子を設計することは、薬剤設計における重要な過程の一つである。この結合親和性を原子レベルで理解し高精度に予測することができれば、合成候補化合物の優先順位付けが可能になり、研究開発の成功率向上に貢献することができる。本研究では薬剤分子とそのターゲットタンパク質の結合親和性を分子動力学シミュレーション(MD)により計算する。昨年度までに創薬ターゲットであるタンパク質の 1 つ、プロテインキナーゼとその阻害剤について本計算手法を適用し、実験によって得た結合親和性を計算により定性的に説明することができた。本年度は同手法の適用例拡大のため、他のターゲットタンパク質について計算を実施した。

2. 具体的な利用内容、計算方法

タンパク質とその基質である低分子の結合自由エネルギーを本手法により計算した。結合自由エネルギー ΔG_{bind} は水中でタンパク質と薬剤分子が結合して複合体を形成する平衡反応における自由エネルギー変化である。本手法では ΔG_{bind} を二重消去法と BAR 法を用いて計算した。高精度な計算のためには多数の消去 MD を実施する必要があり、これを現実的な時間で完了させるために RICC を利用した。また、本ターゲットは基質結合に伴うコンフォメーション変化が実験で確認されている。そのメカニズムを原子レベルの視点で解明するために、長時間の平衡化 MD を複数回実施した。

3. 結果

始めに、ターゲットタンパク質と基質の結合自由エネルギーの計算値 ΔG_{bind} を得た。計算結果の妥当性の検討のため、Isothermal titration

calorimetry (ITC) による分子間相互作用解析実験の結果と比較した。同程度の ΔG_{bind} が得られ、本ターゲットにおいても、これまでに検討したプロテインキナーゼのように、 ΔG_{bind} を計算によって定性的に評価、予測できることが示唆された。

次に、タンパク質が基質と結合する前のコンフォメーションと結合後のコンフォメーションそれぞれについて、基質を結合させた状態、基質が存在しない状態のそれぞれで MD を実施した。基質結合前のコンフォメーションは基質の有無や初期構造によらず得られた。一方、基質結合後のコンフォメーションは、結合前のコンフォメーションから得ることができなかった。これらの過程において基質結合部位のアミノ酸残基の動きを観察することで、原子レベルで基質結合のメカニズムに関する知見を得た。

4. まとめ

タンパク質とその基質分子の結合自由エネルギー計算を実施し、実験結果に近い値を得た。また、コンフォメーション変化を MD で解析し、基質を解離する過程を再現した。

5. 今後の計画・展望

基質以外の複数の低分子との結合自由エネルギー計算を行うことで、本手法の有用性を評価する。構造サンプリングの工夫(例えば拡張アンサンブルの適用)により、基質の結合過程のシミュレーションを実現する。基質結合に伴うタンパク質のコンフォメーション変化を結合自由エネルギー計算に反映し、より現実に近い結合親和性を評価する。