

課題名 (タイトル) :

## 高精度生体分子シミュレーションとインシリコスクリーニングへの応用

利用者氏名 : ○渡邊 千鶴, 幸 瞳, 高谷 大輔, 沖山 佳生, 津田 和実

所属 : ライフサイエンス技術基盤研究センター 構造・合成生物学部門 創薬分子設計基盤ユニット

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

本研究室では、疾患に関連したタンパク質に対して、ドッキングや MD シミュレーション等を用いて、それらの機能を制御する低分子化合物や、ペプチドや核酸などの高分子をデザインする研究を行う。本年度は、主に MTH1 タンパク質と阻害剤との複合体構造から、結合親和性についてフラグメント分子軌道 (FMO) 法を用いた予測を行うため、リガンド結合に重要な二つのアスパラギン酸のプロトン化状態 [Svensson, L. M., et al., 2011.] を QM/MM 構造最適化により検討を行った。

2. 具体的な利用内容、計算方法

MTH1 タンパク質と基質 (8-oxo-dGMP) との複合体構造について、リガンド結合に重要な二つのアスパラギン酸 Asp119, Asp120 について 5 つの脱プロトン化/プロトン化状態 (図 1) の構造を力場 (Amber10:EHT) による水素原子の最適化で準備した。次に、Gaussian09 により QM/MM 構造最適化 (HF/6-31G\*:UFF) を実施した。

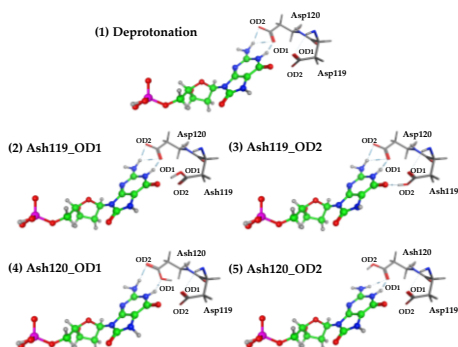


図 1 MTH1 の Asp119, Asp120 のプロトン化状態

また、水素の個数の異なるタンパク質構造の安定性を議論するため、系全体の原子数を合わせた形で Total energy の比較を行う必要がある。そのため、水分子、プロピオン酸を用いた Homodesmic 反応法に基づくエネルギー比較を行

うため、水分子、プロピオン酸の QM 構造最適化 (PCM-MP2/6-31G\*) を行った。

3. 結果

基質との複合体の QM/MM 構造最適化を行いリガンドの水素結合部位について精密な構造を得ることが出来た。水分子、プロピオン酸のプロトン化状態、脱プロトン化状態の最安定構造も得られた。

4. まとめ

タンパク質と基質複合体について Asp119, Asp120 の 5 つの脱プロトン化/プロトン化状態の QM/MM 構造最適化構造を行った。また、Homodesmic 反応法によるエネルギー安定性の議論をするため水分子、プロピオン酸の構造最適化を実施した。今後は、適切な水素位置となった QM/MM 最適化構造を用いて、FMO 計算を実施し複合体全体の Total energy を評価し、今回得られたプロピオン酸などを用いて脱プロトン化/プロトン化状態のエネルギー安定性、フラグメント間相互作用解析を行うことで、妥当なプロトン化状態が提案に狩ることが期待される。また、阻害剤を設計する際のドッキングシミュレーションにおいても妥当なプロトン化状態を用いて実施することでより精密な設計を可能とすることが期待される。

5. 今後の計画・展望

本年度は、基質との複合体の QM/MM 構造最適化を行いリガンドの水素結合部位について精密な構造を得ることが出来たと考えられる。この構造を用いて、次年度以降は FMO 計算で注目するアスパラギン酸の妥当なプロトン化状態を検討する予定である。また、基質以外にも異なる結合様式となる既知阻害剤との複合体についてもプロトン化状態の検討を実施したい。