

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

理研での所属研究室名 : 本所 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。

2. 具体的な利用内容、計算方法

プロテインキナーゼとその阻害剤の結合親和性について本計算手法を適用した。プロテインキナーゼは代謝、転写、細胞周期、細胞骨格再形成、細胞移動、アポトーシス、分化など様々な細胞過程をコントロールしており、創薬研究のターゲットとなっている。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るため、これを現実的な時間で完了させるために RICC を利用した。

3. 結果

同一骨格の 11 阻害剤について、結合自由エネルギーの計算値を得た。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。計算では -19kcal/mol から -13kcal/mol の範囲に結果が得られたのに対し、実験では -11kcal/mol から -7kcal/mol の範囲で得られており、定量的な一致は見られなかった。また定性的には一部の阻害剤のずれが目立った。消去 MD

の初期構造に使用する平衡化 MD のスナップショットを検討した結果、ずれが大きかったこれらの阻害剤では十分な平衡化が行われていないことがわかった。これらの阻害剤は配座の自由度が大きいリンカーの先に極性基を持つため、シミュレーションが自由エネルギー曲面の極小値にトラップされやすく、平衡状態のサンプリングが困難であることが原因と考えられた。平衡化シミュレーションのやり直し、および平衡化をタンパク質と阻害剤間の水素結合の量により判定して初期状態を選び直すことにより、計算値と実験値の相関が改善した。

4. まとめ

RICC を利用してプロテインキナーゼとその阻害剤の結合自由エネルギーを計算した。実験値と比較し、精度向上のための検討を実施した。

5. 今後の計画・展望

プロテインキナーゼ以外のタンパク質に対して同様の結合自由エネルギー計算を行い、本手法の有用性を検討する。その際、これまでの検討で課題として挙げた結合自由エネルギーの初期構造依存性を軽減するために、適切な平衡化手法と初期構造選定手法を検討する。

6. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況 (どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか) や、継続して利用する際に行う具体的な内容
今年度プロテインキナーゼとその阻害剤について結合自由エネルギー計算を完了した。RICC を継続して利用し、同様の計算技術を他のタンパク質に適用する。

平成 23 年度 RICC 利用研究成果リスト

【その他】

国内学会ポスター発表

田村 勇之進, 岩本 邦彦, 坂井 正彦, 植木 智一, 宮川 博夫, 姫野 龍太郎, 野田 茂穂, 北村 一泰

Bennett Acceptance Ratio 法によるプロテインキナーゼとその阻害剤の結合自由エネルギー計算

第 25 回分子シミュレーション討論会 2011 年 12 月 6 日 東工大