

課題名(タイトル):

## 計算機による結合自由エネルギー評価手法の研究

利用者氏名:

小松輝久

理研における所属研究室名:

生命機能科学研究センター計算分子設計研究チーム

### 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

タンパク質などの生体高分子の機能は、細胞の代謝や恒常性の維持、集団としての同期、分化といった様々な過程を形作る基礎となっている。これらの機能を低分子薬剤によって阻害することなどを通じた機能の制御を目指し、目的に応じた有益な低分子のデザインを計算機シミュレーションによって探索することが求められている。このためには、結合自由エネルギーの評価手法を開発し、信頼性等の評価を積み重ねていくことが必要である。

### 2. 具体的な利用内容、計算方法

薬分子とタンパク質活性部位の相対位置に拘束をかけた状態での double decoupling 法による自由エネルギー評価のための計算準備およびテストを行った。

### 3. 結果

薬分子の自由度が多い場合、誤差が大きくなること、実験値との対応に系統的な誤差が出る傾向があることが見られた。

### 4. まとめ

薬分子とタンパク質活性部位の相対位置に拘束をかけた状態での自由エネルギー評価のテストを行なった結果、薬分子の自由度が多い場合には、誤差が大きくなること、実験値との対応に系統的な誤差が出る傾向があった。

### 5. 今後の計画・展望

自由エネルギー計算を信頼できるツールとするため、薬分子の効率的な拘束手法や他の計算手法の適用など工夫余地を探索する必要がある。また薬分子とタンパク質の結合状態を結晶構造に頼らずに効率的に得る手法についても研究する必要がある。