

プロジェクト名(タイトル):

ヒストンアセチル化酵素 KAT7-薬物複合体形成に関する分子動力学計算による調査
Molecular dynamics study on formation of KAT7-ihhibitor complex

利用者氏名:

○沖本憲明(1)、平野秀典(1)

理研における所属研究室名:

(1) 生命機能科学研究センター 計算分子設計研究チーム

1. 本プロジェクトの研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

医薬品開発において、創薬標的タンパク質と薬物の相互作用情報は極めて重要である。X線結晶構造解析等によるタンパク質-薬物複合体構造が存在しない場合は、その複合体構造を計算科学の技術で予測することが期待される。標的タンパク質-薬物の会合・解離過程において、タンパク質の骨格構造の変化を伴うような標的タンパク質の場合、分子ドッキングによる予測は困難となり、溶媒中での両分子の運動を考慮することができる分子動力学シミュレーションが有効な計算方法であることが知られている。本研究では、ヒストンアセチル化酵素 KAT7 を対象にし、実験構造が得られている既知結合薬物等を使用し、複合体構造を予測、結合過程、解離過程を分子動力学シミュレーションによって調査することを試みる。このため、スーパーコンピュータを使用する。

2. 具体的な利用内容、計算方法

水溶液中での KAT7 タンパク質単独と KAT7 タンパク質-既知薬物複合体の分子動力学シミュレーションを実施し、その動体を観察した。また、KAT7 タンパク質の周囲に薬物を配置し、薬物結合の分子動力学シミュレーションを実施した(図1参照)。

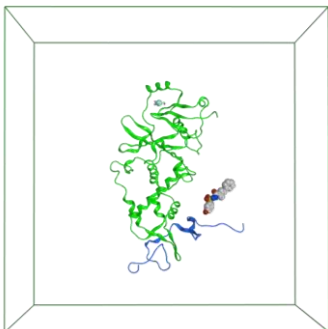


図1: KAT7 タンパク質への薬物結合シミュレーションのシステム。箱の中には水溶液が充填されている。

3. 結果

KAT7 タンパク質単独の分子動力学シミュレーションから、その内因性基質結合ポケットの大きな開閉運動が起きていることがわかった(図2)。また、KAT7 タンパク質-既知薬物複合体の分子動力学シミュレーションからは、タンパク質ポケット内に薬物がしっかり収容されていることがわかった。一方、今回の薬物結合のシミュレーション(数マイクロ秒)では、薬物の結合過程を観察することはできなかった。

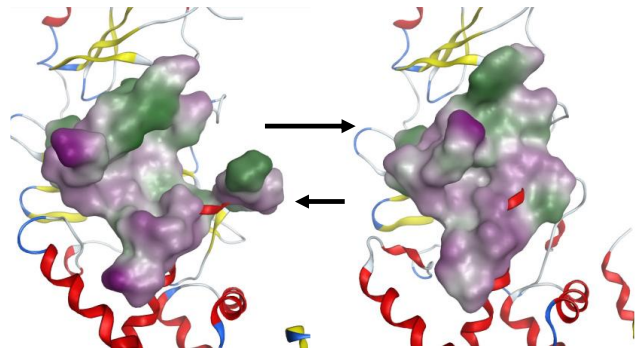


図2: KAT7 タンパク質単独のシミュレーションの薬物結合ポケットが大きく開閉運動している。

4. まとめ

今年度の分子動力学シミュレーション結果から、薬物非結合時のタンパク質ポケットの運動性と薬物結合時のポケット構造の特徴を理解することができた。また、薬物結合シミュレーションでは、結合状態を観測することはできなかったが、薬物の結合過程の基礎的な情報を得ることができた。

5. 今後の計画・展望

今年度得た情報をもとに、タンパク質への薬物結合過程の計算方法を検討し、より工夫を施した計算方法での検証を試みたいと考えている。