

プロジェクト名(タイトル):

共有結合化合物のタンパク質構造への影響についての計算科学研究

Computational study of structure and dynamics of covalent inhibitor bound protein

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

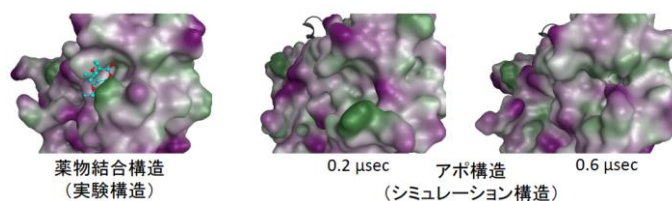
生体高分子と共有結合を形成する薬物は、Covid-19 関連タンパク質やその他の創薬標的タンパク質の機能を制御する可能性があることから、現在注目されている低分子化合物である。一方、これらの共有結合性薬物は、通常の薬物に比べて反応性が高いことから、標的タンパク質以外に対しても共有結合を形成し深刻な副作用の引き起こす傾向が強いことも知られている。本研究では、この種の共有結合薬物により機能制御がなされることが知られている IRE1 等のタンパク質を対象に、その薬物結合がタンパク質の構造と運動にどのように影響を与えるのかを調査する。このため、タンパク質-薬物複合体の分子動力学シミュレーションや量子化学計算により調査し、薬物設計の基礎情報を入手する。これらの計算を円滑に行うため、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

IRE1 タンパク質単独と IRE1 タンパク質-低分子共有結合阻害薬の複合体構造を水溶液中での分子動力学シミュレーションを行い、その動体を観察・解析する。

3. 結果

IRE1 タンパク質単独の複数回のマイクロ秒オーダーのシミュレーション結果から、薬物結合部位は特定の構造を維持しているのではなく、柔軟に変化していることがわかった(図1参照)。また、IRE1 タンパク質-共有結合阻害薬の分子動力学シミュレーションからは、薬物が周辺のアミノ酸残基と連動し、動きながら結合しており、実験構造と異なる安定状態も観察された。



(図1) タンパク質-低分子共有結合阻害薬複合体(実験構造)とタンパク質単独(アポ状態)のシミュレーション構造。

4. まとめ

実験によって得られている IRE1 タンパク質-低分子共有結合阻害薬構造とは異なる薬物結合状態が得られた。また、薬物結合していない IRE1 タンパク質の薬物結合部位は柔軟性が高いことも明らかになった。以上は薬物設計において重要な情報である。

5. 今後の計画・展望

上記で得られたタンパク質構造を利用し、分子ドッキングによる設計の可能性を調査する予定である。今年度の計算結果を更に解析し、その他の共有結合薬物でも調査していく予定である。