

プロジェクト名(タイトル):

創薬標的タンパク質-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 protein-ligand 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を得ること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、その複合体構造情報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分子動力学シミュレーションが有効な計算方法である。本研究では、いくつかの創薬標的タンパク質を対象にし、薬物とタンパク質の結合過程や複合体構造を調査することを試みる。この際、通常の分子動力学シミュレーションだけでなく、外部ポテンシャルを加えた分子動力学シミュレーションを行う予定である。これらの計算を円滑に行うため、スーパーコンピュータの使用が不可欠である。

2. 具体的な利用内容、計算方法

今年度は、水溶液中でのG9a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(図1参照)。

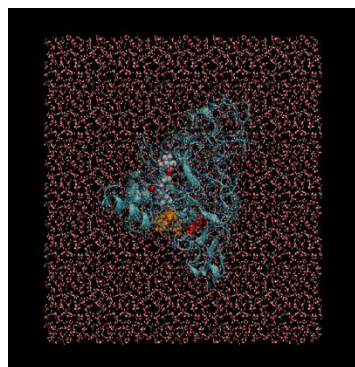


図1: G9a タンパク質-薬物のシミュレーションのシステム。箱の中には水溶液が充填されている。

3. 結果

G9a 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た。この際、メタダイナミクスシミュレーションを採用し、薬物結合部位から薬物が解離・結合を反復させ、薬物結合様式やエネルギー変化について調査した。この結果、薬物結合のメカニズムやエネルギー変化についての大まかな情報をえることができた。現在、結果の解析を進めている。

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、G9a タンパク質と薬物分子の会合の基本的な仕組みが理解できたと考えている。

5. 今後の計画・展望

今年度得た情報をもとに、異なる G9a 阻害薬でも検証することを予定している。

6. 利用がなかった場合の理由

なし