

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的研究

## 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)、大塚教雄(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 は Kinase ドメインと RNase ドメインから構成され、共有結合化合物は RNase ドメインのリジン(Lys907)に結合することで、その機能を阻害する(Fig. 1)。これまでに IRE1-共有結合化合物複合体の X 線結晶解析構造は 3 種類報告されている。昨年度は主に、そのうちの 1 種類の IRE1-共有結合複合体構造と共有結合化合物を取り除いたアポ体構造を使った分子動力学計算の結果を報告した。本年度は、昨年度から継続している 1 種類と他の 2 種類の IRE1-共有結合化合物複合体について分子動力学計算を行い、共有結合化合物とタンパク質の相互作用およびタンパク質のポケット構造等についての解析を実施した。

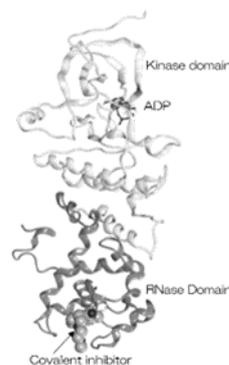


Fig.1: IRE1-共有結合化合物複合体構造 (PDBID: 4PL3)

## 3. 結果

3 種類の IRE1-共有結合化合物複合体の分子動力学シミュレーションを実施した。その結果、いずれの共有結合化合物複合体も、実験構造様の結合様式を維持しているのではなく、いくつかの結合様式を取りうるということがわかった(Fig. 2)。現在、これらの薬物結合様式とそのポケット構造についての調査をおこなっている。

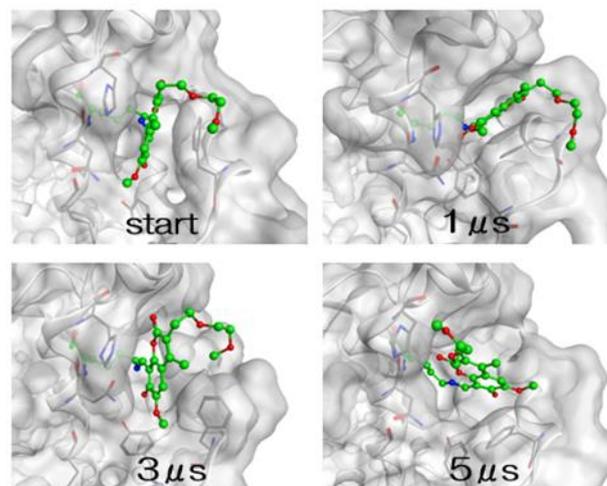


Fig. 2: IRE1-共有結合化合物複合体の分子動力学計算のスナップショット(4PL3)

## 4. まとめ

3種の共有結合薬を使用した IRE1 タンパク質-低分子共有結合阻のシミュレーションから、実験構造とは異なるいく

つかの安定な結合状態が観察された。

5. 今後の計画・展望

今年度までに得られたシミュレーション構造を解析し、薬物設計に適した薬物結合ポケットについて調査する予定である。また、それらの構造について、分子ドッキングによる設計の可能性の調査も予定である。

6. 利用がなかった場合の理由

なし