

プロジェクト名(タイトル):

## 分子動力学計算によるタンパク・リガンド複合体の安定構造予測

利用者氏名:

久野玉雄

理研における所属研究室名:

生命機能科学研究センター タンパク質機能・構造研究チーム

### 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

創薬における薬剤設計では、標的タンパク質のどの領域にどのように薬剤が相互作用し、どのような構造変化を引き起こすかを検討することが重要である。本課題ではサイトカイン受容体の膜貫通ヘリックスに対して薬物がどこにどのように結合するかを分子動力学計算によりシミュレーションし、膜貫通ヘリックスが薬剤のターゲットとなるかどうかを調べる。本年度は昨年引き続き膜貫通ヘリックス(PDB 2M20)の安定構造の探索を行なった。

### 2. 具体的な利用内容、計算方法

ローカルにインストールした GENESIS を用いて、サイトカイン受容体の膜貫通領域である1本鎖ヘリックスの二量体(2M20)の脂質二重膜環境における安定構造を調べるためのMD計算を行なった。また2M20を利用してホモロジーモデリングにより TpoR の TM ヘリックス二量体モデル(TpoR-TMH2mer)を作り、その安定構造も調べた。計算方法はまずこれらのペプチド分子、タンパク分子の脂質二重膜環境システムを CHARMM-GUI を用いて構築した。エネルギー最小化と7ステップの平衡化を行って系が安定であることを確認したのち、CHARMM36 力場、NPT アンサンブルを用いて 10 ns および 100 ns の production 計算を行なった。構造安定性はMDトラジェクトリのRMSDおよびRMSFを指標として評価した。

### 3. 結果とまとめ、今後の計画

前年度において計算して得られた TpoR-TMH2mer モデルは側鎖の立体障害を解消するためにヘリックス間の距離が広がっていた。本年度は初期構造で立体障害を軽減したモデルを構築し、どのような安定構造が得られるか調べることにした。2つのヘリックスモデルをそれぞれのヘリックス軸に関して回転させることにより立体障害が少なくなるようにした。このようなモデルをいくつか作り、それぞれについて MD 計算を行うが、現在はモデルの作成途中であり、計算はこれからであるため、最適モデルはまだ得られていな

い。今後、これらのモデルの計算を実行することで最適モデルを得る予定である。また、2つのヘリックスが互いに左巻きに会合したコンフォメーションについても検討する。