

課題名(タイトル):

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、薬物作用点や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、薬物作用点や複合体構造を調査することを試みる。この際、通常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、5種類の創薬ターゲットタンパク質(TEM1 beta-lactamase, F-box protein toluene-4-monooxygenase など)について、アポ状態およびホロ状態の実験構造を用意し、2種類の溶媒環境(通常の水溶液およびベンゼン含有混合水溶液)中で1マイクロ秒の分子動力学シミュレーション(室温条件)を実施した。この結果に対し、分子運動の違いや薬物作用ポケットの検出性能を調査を試みる。また、近年評価の高いタンパク質構造予測 AI モデル(AlphaFold3)によるアポ状態の構造についても、同様の分子動力学シミュレーションを行い、調査を実施した。

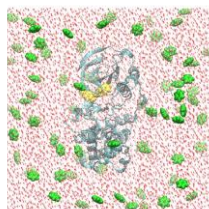


図1:キナーゼタンパク質の実験構造と AI 構造の比較(左)と混合溶媒システム(右)。AI 構造が、実験構造の主鎖および2次構造を高精度に予測している。

3. 結果

実験構造(アポ構造)を使用した混合溶媒分子動力学シミュレーションにおいてプローブ分子(ベンゼン)の高密度出現部位を調査した結果、5ターゲット中3つにおいては、実験的に既知の薬物作用ポケットにプローブ分子が高密度に存在していることがわかった。残りの2つについては十分なプローブ分子を確認することはできなかった。また、AI 構造(アポ構造)を使用した混合溶媒シミュレーションについての調査では、実験構造と同様の傾向を示すが、実験構造よりも検出が困難な場合もあることが確認された。現在、さらに詳細な調査を進めている。

4. まとめ

今年度は、5種の創薬ターゲットタンパク質(実験構造とAI 構造)について通常水溶液溶媒と混合溶媒中で分子動力学シミュレーションを実施し、実験既知の薬物作用ポケットの検出性能について調査を行った。混合溶媒シミュレーションの薬物作用ポケットの検出性能が高いことが示された。また、実験構造と AI 構造では概ね同様の傾向を示すが、タンパク質によっては違いが見られることがわかった。今後、より詳細な調査を進めていく予定である。また、アポ体とホロ体のダイナミクスの比較についても、今後、継続して調査する予定である。

5. 今後の計画・展望

今年度実施した結果をベースに、より多くの創薬ターゲットタンパク質について調査していく予定である。アポ体とホロ体のダイナミクスの比較についても解析を進め、継続して調査する予定である。

6. 利用がなかった場合の理由
なし