

課題名(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

利用者氏名:

○平野 秀典(1)、沖本 憲明(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. 本課題の研究の背景、目的、関係する課題との関係

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。

本研究では研究ターゲットとして inositol requiring enzyme-1 (IRE1)を選択する。IRE1 は小胞体ストレスセンサーのひとつであり、細胞内で小胞体ストレスが生じると細胞は状態を改善するために unfolded protein response (UPR)を発動し折りたたみ不全の不良タンパク質を排除する。IRE1 は RNase domain を有しており、活性化した IRE1 は細胞質側に存在する RNase domain によって基質である転写因子 XBP1 (X-box binding protein 1) mRNA をスプライシングする。スプライシングされた XBP1-mRNA によって UPR に必要な標的分子の転写を誘導する。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により調査し、薬物設計の基礎情報を入手する。

2. 具体的な利用内容、計算方法

創薬標的タンパク質-共有結合薬物の相互作用を解明するために、分子動力学計算が有効な手法である。そこで、実験的に得られているタンパク質と共有結合する低分子化合物(薬物)に対する複数の X 線結晶構造をもとに分子動力学計算を行い、薬物結合ポケットの柔軟性、タンパク質-共有結合薬物の相互作用等を調査する。また、これらの動的構造データを基に、その他の薬物の結合状態なども予測し、標的タンパク質の阻害薬開発において重要な相互

作用点を検討する。

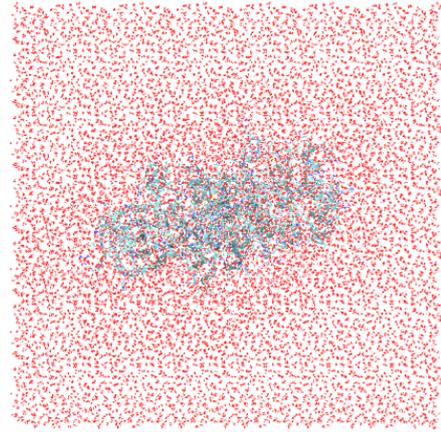


図1: IRE1 のモデル系

3. 結果

IRE1 に対する分子動力学計算を実行している。今年度は、共有結合薬物がタンパク質の構造ダイナミクスへ与える影響を調査するために、X 線結晶構造をもとに作成した共有結合薬物結合状態および非結合状態(アポ体)構造モデル系(図1参照)を用いて 1 μ s の分子動力学計算実行し、全体構造の比較をおこなった。その結果、結晶構造の主鎖との構造のずれ(RMSD)は同程度(約 2Å)であったが、RNase ドメインは局所的に異なる傾向が見られた。現在、詳細について調査を行っている。

4. まとめ

本年度は「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を実施するために IRE1 を標的とした研究を実施した。

5. 今後の計画・展望

現在解析中の結果も含め、継続した研究を行う予定である。