

課題名(タイトル):

Investigation of Drug Binding Sites for Drug Target Proteins by Molecular Dynamics Simulations

利用者氏名:

○沖本憲明(1)、Yang Jinwei(1), 浦長瀬 正幸(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

創薬標的タンパク質の新たな薬物作用部位を発見するための方法は、医薬品開発の可能性を大きく拡大するためにも重要である。このため、本課題では、分子動力学シミュレーションを活用して、既存薬物の新たな薬物作用部位を検出できる方法について調査する。タンパク質を水溶液とフラグメント化合物の混合溶媒中に挿入し、分子運動させることで、新たな薬物作用部位を検出することを試みる。これらの方法の様々な円滑な調査のため、スーパーコンピュータを使用することを希望する。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本研究では、Niemann-Pick C2 protein(NPC2)と c-Jun N-terminal protein kinase Jnk-1(JNK)を対象にし、分子動力学シミュレーションによる薬物作用点の検出性能を評価した。NPC2と JNK の初期構造(図1参照)は、薬物が結合していないアポ状態の実験構造(PDBID: 1NEP と3O17)から水素を付加し構築した。NPC2の基質結合部位は、基質分子が結合している状態(ホロ状態)では深いポケット構造を形成しているものの、薬物が結合していない状態(アポ状態)ではポケット構造が隠れている。JNK は、アロステリック作用点の実験既知であるが、この部位は基質結合部位から離れており、アポ状態構造から検出することは容易ではないと考えられる。

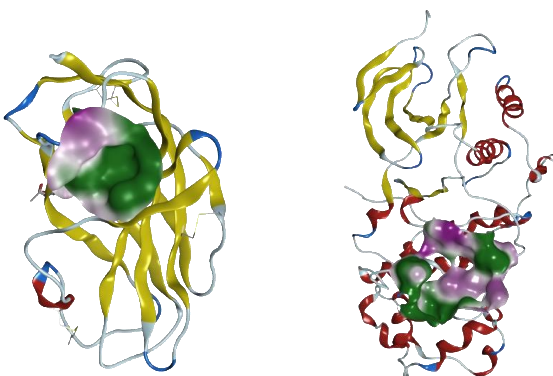


図1: G9a Niemann-Pick C2 protein (左)と c-Jun N-terminal protein kinase Jnk-1 (右)の初期構造。

これらタンパク質構造を2種類の溶媒(通常の水溶液とベンゼンを含む混合溶媒)中に配置し、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。更に、タンパク質構造を alphafold3 による予測構造でも、同様の検証を実施した。

3. 結果

NPC2と JNK の分子動力学シミュレーション(通常水溶液と混合溶媒)で実施し、現在、解析を実施している。NPC2の実験構造についてのポケット解析から、通常水溶液中のトラジェクトリにおいては薬物収容可能なポケットは出現しないことがわかったが、混合溶媒においては、ホロ状態の実験構造中の基質結合部位と同様のポケット構造を検出することができた(図2参照)。また、AI 予測構造に対するポケット解析の結果では、混合溶媒では、通常水溶液よりも大きな体積のポケットが出現しているが、ホロ状態の実験構造に相当するポケットを検出することはできなかった。現在、JNK についても、現在調査中である。

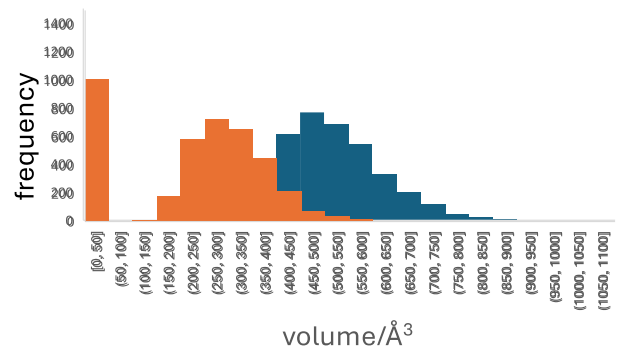


図2 実験構造NPC2のシミュレーション中のポケット体積のヒストグラム。オレンジと青は、通常水溶液と混合溶媒の頻度を表している。

4. まとめ

本研究では、混合溶媒を用いた分子動力学シミュレーションから、アポ状態実験構造で薬物結合部位が隠れている NPC2 においても、薬物作用点を検出できることを確認した。一方、NPC2 の AI 予測構造においては、混合溶媒を用いた分子動力学シミュレーションでも実験様ポケットの検出ができなかった。この原因は、予測モデルのアミノ酸側鎖に起因していることがわかっており、現在調査を進めている。また、JNK についても解析を実施する予定である。

5. 今後の計画・展望

今年度得た情報をもとに、別のタンパク質についても検証する予定である。

6. 利用がなかった場合の理由

なし