

受付 ID	15a-37
分野	生命科学

アンサンブル分子ドッキングによるリガンド分子配座探索

Exploring an accurate ligand pose by ensemble-based docking

齋藤大明

金沢大学理工研究域

1. 研究目的

本申請研究では、「高精度な基質-タンパク質の結合構造予測」を目的に「タンパク質の構造フレキシビリティを考慮した分子ドッキング法の開発」を行う。具体的には(1)分子動力学計算を用いて結合ポケットの形状変化を含めた「アンサンブル構造」作成し、これら構造に対して(2)フレキシブル分子ドッキング計算を行う。これら手法の開発・洗練により、より相互作用や構造補償が良い基質の結合構造を見いだす。さらに、これら結合構造に対する(3)結合自由エネルギー評価を行うことにより、高精度な基質の結合構造予測を実現する。分子ドッキング・自由エネルギー計算プログラムの開発も含め、新たなインシリコ創薬の基盤技術を創成する。

2. 研究成果の内容

本研究ではリガンド-タンパク質モデルとして **Estrogen receptor (ER, PDB ID: 1WGR)** を用いた。始めに定温・定圧 MD 計算($T = 300\text{K}$, $P = 1\text{atm}$)を実行し、タンパク質の溶媒和された平衡構造を作成した。本研究ではレセプターの分子誘導適合をモデルするために、ドッキングにより示された結合ポーズの構造最適化を行った。その後、最適化された結合構造に対し **MM-GBSA** 法を用いてリガンド-レセプターの結合自由エネルギー(スコア値)を評価する。最後に、作成したリガンド分子配座に対して、結晶の基質座標を **reference** にした根平均自乗変位(**RMSD**)計算を行い、結果の正当性を評価した。誘導適合分子ドッキング計算は系が平衡化した **50ns** 以降のデータを用いて行いた。本研究では **1500** 個のレセプター構造に対して誘導適合分子ドッキング計算を行い、それらの結合ポーズに対するスコア値と **RMSD** 計算を行った。

ドッキングによって予測された全ての基質配座のスコア値(結合自由エネルギー)を **RMSD** 値に対してプロットした結果、**RMSD** の値が小さくなるに従って結合エネルギーが低くなる結果が得られ用いた手法の有効性が示された。最も結合エネルギーが低かった時のリガンド分子の結合構造の **RMSD** 値は ~ 0.9 Å程度であり、結晶で解かれた基質配座とほぼ一致する結果を示した。

3. 学際共同利用として実施した意義

分子ドッキングシミュレーションでは標的タンパク質に対する候補リガンド分子の数は数百から数十万分子に及ぶ場合がある。これら膨大な数の候補分子のドッキングシミュレーション計算を並列に実地するための高並列計算機システムが必須となる。また計算対象が非常に大きな系であるため、並列計算機を用いた時の並列化効率が良い。そのため、COMAのようなメニーコアCPUを搭載した計算機ではより効率的に計算を実地することが可能となる。作成しているドッキングプログラムや自由エネルギー計算プログラムを計算機システムに最適化させることにより、分子スクリーニング速度を格段に改善させることができた。

4. 今後の展望

レセプターの構造ゆらぎのためにリガンドと結合ポケットの構造補償が良い場合は少なく、サンプルされた多くのレセプター構造に対して正確な結合構造を見出すことができない問題がある。実際、我々の検証計算においても、ランダムに選択したレセプター構造に対してドッキングを行ったところ15%程度しか正解構造を予測することが出来ないことが示された。これら問題の解決のためには、ドッキング計算を行う前にリガンドと構造や相互作用の補償が良いレセプター構造の選出を行う「リガンド会合性(Druggability)判定」を行う必要であり、これを行う計算手法の開発が至要課題である。

5. 成果発表

(1) 学術論文

- [1] Syusuke Egoshi, Yousuke Takaoka, Hiroaki Saito, Yuuki Nukadzuka, Kengo Hayashi, Yasuhiro Ishimaru, Hiroyuki Yamakoshi, Kosuke Dodo, Mikiko Sodeoka and *Minoru Ueda “Dual function of coronatine as a bacterial virulence factor against plants: possible COI1-JAZ- independent role” RSC Adv., 2016, 6, 19404-19412 (DOI: 10.1039/c5ra20676f)
- [2] K. Kawaguchi, H. Saito, and H. Nagao, “Decomposition analysis of free energy profile for Hsp90-ADP association”, Molecular Simulation, in press. (DOI: 10.1080/08927022.2015.1102249)
- [3] 齋藤大明, “分子ドッキング法を用いたリガンド結合構造予測と分子認識”, アンサンブル, Vol.17, No.2, 77-82 (2015).
- [4] 齋藤大明, “NAMDを用いたタンパク質の分子動力学法”, 高分子, vol.64, 153-155 (2015).
- [5] Masashi Iwayama, Kazutomo Kawaguchi, Hiroaki Saito, Hidemi Nagao, “A hybrid type approach with MD and DFT calculations for evaluation of redox potential of molecules”, Molecular simulation, 41, (2015) 936-941.

(DOI:10.1080/08927022.2015.1012641)

(2) 学会発表

- [1] 齋藤大明 “Prediction of binding pose of estradiol to human estrogen receptor: identification of druggable pocket and ensemble-based docking”, 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～」第8回公開シンポジウム, 仙台, 6月, 2015年
- [2] 齋藤 大明・川口 一朋・長尾 秀実, “Prediction of binding pose of estradiol to human estrogen receptor: identification of druggable pocket and ensemble-based docking” 日本生物物理年会, 金沢, 9月, 2015年
- [3] 齋藤大明, 川口一朋, 長尾秀実, “誘導適合分子ドッキング法による基質-タンパク質の結合構造予測”, 東京, 9月, 2015年
- [4] 齋藤大明, 川口一朋, 長尾秀実, “アンサンブル分子ドッキングによるリガンド分子配座探索”, 第7回「学際計算科学による新たな知の発見・統合・創出」シンポジウム, つくば, 10月, 2015年
- [5] Hiroaki Saito, Kazutomo Kawaguchi, and Hidemi Nagao, “Exploring an appropriate ligand-binding pose by ensemble-based docking”, PACIFICHEM 2015, Hawaii, USA (Dec, 2015).
- [6] Hiroaki Saito, Taku Mizukami, Kazutomo Kawaguchi, and Hidemi Nagao, “In silico compound screening by ensemble-based docking: an application to Estrogen receptor”, 56th Sanibel Symposium, St. Simons island, GA, USA (Feb, 2016).
- [7] SAITO, Hiroaki; KAWAGUCHI, Kazutomo; NAGAO Hidemi, “Compounds screening by ensemble docking method: an application to Estrogen receptor”, 日本化学会年会, 京都, 3月 2016年.

(3) その他

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース*
HA-PACS		
HA-PACS/TCA		
COMA	○	198
※配分リソースについては 32node 換算時間をご記入ください。		