

受付 ID	16a48
分野	化学

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

理化学研究所生命モデリングコア

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」を作成し、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

本研究では基質-タンパク質の結合構造が X 線構造解析によりすでに解かれているモデルを採用した(PDB ID 2HI4)。この PDB ファイルからリガンド(阻害剤)を取り除き、レセプターの周りに水分子を配置させて初期構造を作成した。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する。MD の力場は Amber99-ILBN を用い、水分子のモデルは TIP3P を用いた。MD 計算には Gromacs5.1.2 を用いた。分子ドッキング計算は MD 計算によって生成されたレセプターのアンサンブル構造に対して行う。本研究ではレセプターの分子誘導適合をモデルとするために、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う。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する。

ドッキングの結果、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の RMSD 値は $\sim 0.6 \text{ \AA}$ 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10万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、並列化効率が良いCOMAのようなメニーコアCPUを搭載した計算機で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精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」を行う必要があり、これを行う計算手法の開発が今後の至要課題である。

5. 成果発表

(1) 学術論文

Kazume Nishidate, Noriyuki Yoshimoto, Peerasak Chantngarm, Hiroaki Saito, Masayuki Hasegawa, "Tuning the work function of graphene with the adsorbed organic molecules: first-principles calculations", MOLECULAR PHYSICS, Volume 114, 2016 - Issue 20, Pages 2993-2998.

Kazutomo Kawaguchi, Satoshi Nakagawa, Shogo Kinoshita, Makoto Wada, Hiroaki Saito, Hidemi Nagao, "A simple coarse-grained model for interacting protein complex", MOLECULAR PHYSICS, 115, issue 5, Pages: 587-597, 2017.
Haruka Oishi, Yousuke Takaoka, Tomoko Nishimaki-Mogami, Hiroaki Saito, Minoru Ueda, "A Novel Nuclear Receptor Ligand, Digoxigenin, is a Selective Antagonist of Liver-X-receptors", Chem. Lett. 2017, 46, 313-314.

(2) 学会発表

齋藤 大明, 水上 卓, 平野 秀典, 大塚 教雄, 沖本 憲明, 泰地 真弘人, "分子ドッキングと分子動力学シミュレーションを用いたシトクロム P450(CYP1A2)活性部位における化合物の結合分布解析", 分子科学討論会 2016, 神戸

Hiroaki Saito, Taku Mizukami, Yoshinori Hirano, Takao Otsuka, Noriaki Okimoto, Makoto Taiji, "Prediction of site of metabolism of compounds for CYP1A2 by ensemble docking simulation", 生物物理年会 2016, つくば

齋藤 大明, 水上 卓, 沖本 憲明, 泰地 真弘人, "分子シミュレーションによるタンパク質の結合ポケット解析と基質の結合構造予測", 第30回分子シミュレーション

ン討論会, 大阪

(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。		