

創薬研究における Supervised Molecular Dynamics の有用性検証

旭化成ファーマ株式会社
医薬研究センター 合成化学研究部
鷹羽 健一郎

分子動力学計算（以下、MD 計算）は系の動的な振る舞いを解析することができ、タンパク質の構造変化を研究するツールとしてだけでなく、ドッキングポーズのバリデーションや結合自由エネルギー予測など創薬研究の様々な場面で応用されている。最近では MD 計算を応用したタンパク質-リガンドの結合解離過程の探索やこれら情報を活用したリガンドのキネティクス解析への関心が高まっている。しかし、MD 計算はその性質上多くの計算量を必要とし、今後の計算環境の発展を見据えても、タンパク質-リガンドの結合解離過程を追うには計算手法の工夫が必要不可欠である。このような背景から、我々は、Supervised Molecular Dynamics（以下、SuMD）を応用したタンパク質-リガンド結合解離シミュレーション手法の開発に取り組んでいる^{1,2)}。

この手法は、unbiased MD 手法の一種で、リガンドが結合状態もしくは非結合状態を初期構造とし、短い MD 計算を繰り返し行い、新たに始める短い MD 計算に用いる初期構造を選択的に選ぶことでリガンドの結合解離を誘発する。我々は先行研究として、Rho キナーゼとその阻害剤である Fasudil を題材に SuMD によるリガンドの結合経路探索を行い、正しい結合ポーズを導けるか検証した。その結果、リガンドの結合経路が一つではないことが示唆され、100 ns 以内に X 線結晶構造に類似した結合ポーズ (RMSD<3.5 Å) を得ることができた。また、accelerated MD を組み合わせることでより効率的に高精度な結合ポーズ (RMSD<2.0 Å) を取得できる可能性があることを明らかにした。さらに、SuMD を応用した解離シミュレーションでは Fasudil を Rho キナーゼから 10 ns 程度で解離させることに成功した。

本発表では SuMD の概要や上記内容に加え、他の事例を交えながら SuMD の創薬研究への応用について議論したい。

1. Sabbadin, D., and Moro, S., Supervised Molecular Dynamics (SuMD) as a Helpful Tool To Depict GPCR-Ligand Recognition Pathway in a Nanosecond Time Scale. *J. Chem. Inf. Model*, *54*, 372-376 (2014).
2. Cuzzolin, A., Sturlese, M., Deganutti, G., Salmaso, V., Sabbadin, D., Ciancetta, A., and Moro, S., Deciphering the complexity of ligand-protein recognition pathways using supervised molecular dynamics (SuMD) simulations. *J. Chem. Inf. Model*, *56*, 687-705 (2016).