

## リガンドドッキングのための高速動力学法の開発

○佐伯 敬志<sup>1</sup>、小畑 繁昭<sup>2</sup>、後藤 仁志<sup>1</sup><sup>1</sup>豊橋技術科学大学院工学研究科 情報・知能工学専攻<sup>2</sup>豊橋技術科学大学 次世代シミュレーション技術者教育推進室

(〒441-8580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘 1-1)

## 【緒言】

計算機を用いたタンパク質-リガンド複合体の構造予測は、今や創薬研究の基盤技術の一つである。特に、リガンド結合部位や活性部位が不明な場合、それらに成り得るタンパク質内の位置を探す方法論と、その位置にリガンドが結合する際の形（配座）を評価するためのスコア（相互作用エネルギー）が必要であり、それぞれ高速性と精度という二つの課題を同時に解決する必要がある。例えば、当研究室で開発を進めているリガンドドッキング法では、タンパク質とリガンド間の相互作用を高速に評価するために粗視化四体ポテンシャル法を用いているが、粗視化によって各原子の座標情報は失われてしまうため、結合部位候補を見出した後に原子座標情報を生成してより高精度なスコアを求める必要がある。この問題を解決するには、リガンドの原子座標情報は立体構造 DB から生成できるとしても、それを予測された結合部位に適切に配置するために、高速な動力学的方法論を適用する必要があると考える。そこで本研究では、単純な分子動力学（MD）法である DRC（Dynamic Reaction Coordinate）法を CONFLEX に導入し、その高速ドッキングを図る第一段階とする。ここでは、導入した DRC 法の検証として、基準振動解析に基づく振動モードを初期ベクトルとして、調和振動子近似による動力学過程と DRC のそれを比較する。

## 【方法】

多くの MD 法で採用されている Verlet 法を CONFLEX に導入した。エタンをテスト分子として構造最適化を行い、得られたエネルギー極小構造に対して基準振動解析を行った。18 種類の振動モードから特徴的な H-C-C-H ねじれ、H-C-H 変角、C-C 伸縮の各振動モードを初期ベクトルとして、調和振動子近似に基づく振動動力学法と DRC 法を適用し、時間発展に伴うエネルギー変化を調べた。力場には MMFF94 を採用し、振動数と振動モードはこれに依存する。

## 【結果】

右図に各振動モードを初期ベクトルとしたエネルギー変化を示した。青実線が振動動力学法、赤点線が DRC 法のプロファイルを示している。振動動力学法の伸縮モードにおいて、極大点が 1 周期ごとに異なっているのは、原子の運動が調和振動に従っているのに対して、実際のポテンシャルエネルギーが非調和性を持っている、つまり、結合が同じ長さ縮む時と伸びる時ではエネルギー増加が異なることに由来する。そのことを考慮すれば、いずれのモードにおいても、振動数が示す周期を維持して単振動し、極小極大エネルギー値もほぼ振動動力学法が示す値を示していることから、Verlet 法による DRC 法が正しく実装できていることを確認した。

本年会では、この DRC 法を用いた高速ドッキング法のための動力学法に関して議論する予定である。

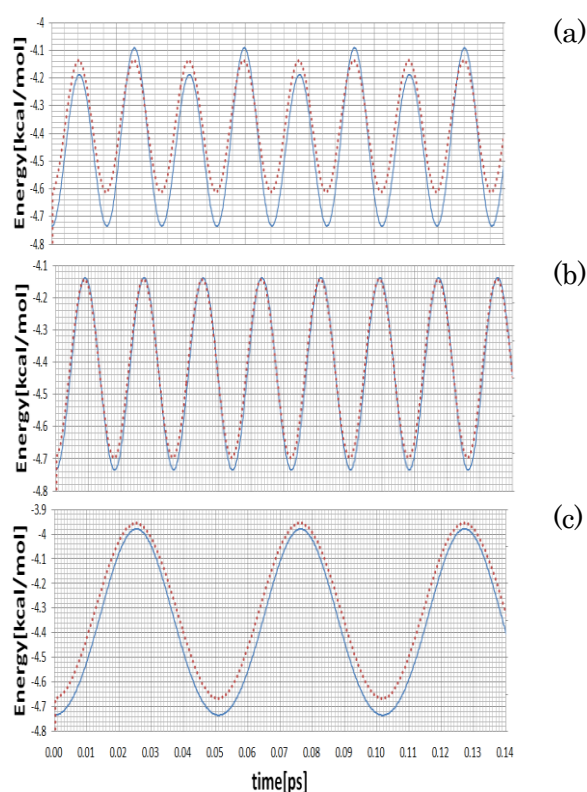


Figure 1 Energy profiles of normal vibrational mode dynamics and dynamic reaction coordinate method for ethane. Simple harmonic motions based on the normal vibrational mode analysis have been used for the beginning of motion for both dynamic simulations: (a) C-C stretching  $977\text{ cm}^{-1}$ , (b) H-C-H angle bending  $922\text{ cm}^{-1}$ , and (c) H-C-C-C torsional libration  $327\text{ cm}^{-1}$ .