

Induced fit問題に対応したタンパク質-リガンド複合体構造の構築

山乙 教之¹, 加倉井 隆一¹, 合田 浩明¹, 広野 修一¹ (1北里大薬)

【目的】通常のドッキングプログラムは、タンパク質を剛体として扱っているため、induced fit するようなタンパク質に対して十分な精度の複合体構造が得られないということが分かっている。Induced fit に対応する手段として、ドッキングで得られた構造を初期構造として、あらわな水分子を用いた水溶液中での分子動力学シミュレーションを行い、構造を平衡化するという方法がある。しかし、これには、非常に計算時間が掛かるという問題点がある。そこで、我々は、連続体モデル中で水の影響を粘性力とランダム力として取り扱うブラウン動力学(BD)プログラムを開発し、induced fit 問題に対して適用を試みた。

【方法】検証系として、induced fit の小さな intestinal fatty acid binding protein (IFB)と大きな induced fit が起きる human protein tyrosine phosphatase 1B(PTP1B)を用いた。タンパク質単独の X 線構造に、SYBYL FlexX を用いてドッキングを行った。それを初期構造として、BD プログラムを用いて平衡構造を得た。そして、複合体 X 線構造との比較を行った。

【結果および考察】FlexX により得られた複合体構造は、IFB、PTP1B いずれの場合も、リガンドの結合位置や結合配座が異なっていた。これらを初期構造として、BD プログラムを用いてモデルの精密化を行った結果、induced fit が大小いずれの場合でも、X 線構造に近い複合体を得ることができた。

従って、ドッキングプログラムと BD プログラムを組み合わせることで、induced fit に対応できることが示された。また、BD プログラムで得られた平衡アンサンブル中の各構造の評価法についても、多くの知見が得られた。