

2021 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：神谷 成敏

所属機関名・部局名・職名：兵庫県立大学・シミュレーション学研究科・特任教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

分子動力学シミュレーションによる、蛋白質とリガンドの分子間相互作用や自由エネルギー地形の算出に関する研究

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：栗栖 源嗣

(研究室名：プロテインデータバンク研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

G 蛋白質共役受容体(G-protein-coupled receptor, GPCR)とリガンドの分子認識に関する理論研究を実施した。GPCR は細胞外の化学的情報を細胞内に伝達する膜蛋白質であり、細胞外側にリガンド結合部位、細胞内側に G 蛋白質結合部位を持つ。過去 10 年で 50 種類以上ものヒト GPCR の結晶構造が解かれ、立体構造に基づいた創薬デザインの環境が整いつつある。GPCR の分子動力学(Molecular Dynamics, MD)シミュレーションは、水溶性蛋白質と比べて脂質二重膜の制御が困難であるため、報告数が増えつつあるがリガンドとの相互作用を自由エネルギー地形で評価した例は限定的である。約 800 種類あるヒト GPCR の中で、 β 2-adrenergic receptor (β 2AR)は典型的な GPCR であり、その結晶構造や親和性については良く研究されている。そこで、本年度は、 β 2AR のリガンドとの複合体構造や結合自由エネルギーをシミュレーションにより再現することを目的とする。

β 2AR を全原子モデルで取り扱い、水分子、脂質分子、イオンを陽に考慮した計算系を構築した。脂質二重膜の構築と GPCR の膜への導入には、著者らが新たに作成した `membek` ツールを使用した。著者らが開発してきた高い構造探索効率を有するマルチカノニカル MD 法を用いて、リガンド (alprenolol) の結合状態や解離状態を探索した。

48 マイクロ秒の構造探索を実施し、427 回ものリガンド結合イベントを観測した。得られた自由エネルギー地形は安定構造や複数の準安定構造から構成され、自由エネルギー最安定構造が実験で得られたリガンド結合構造に一致した。以上から、われわれが開発したマルチカノニカル MD によるリガンド結合構造予測法は、水溶性タンパク質だけでなく、膜タンパク質にも有効であることが示された。

なお、本報告に関連する研究は、下記に掲載されている。

G.-J. Bekker et al. “Accurate binding configuration prediction of a G-protein-coupled receptor to its antagonist using multicanonical molecular dynamics-based dynamic docking” *J. Chem. Inf. Model.* **61**, 5161-5171 (2021).