

2017年11月21日

報道関係者各位

慶應義塾大学

蛋白質の構造形成や機能に重要な水素結合形成を、 正しく取り扱える力場モデルを開発

—計算科学的アプローチによる創薬開発に大きな影響—

慶應義塾大学理工学部物理学科の荳口（おろぐち）友隆専任講師と中迫雅由教授は、蛋白質分子表面での水和水分子の分布形態に関する実験データを手掛かりに、蛋白質の構造形成や機能で重要な役割を担う水素結合を正しく取り扱える力場モデルを、初めて開発しました。この力場モデルは、蛋白質科学分野のみならず、創薬分野での利用が期待されます。本研究成果の詳細は、Nature Publishing Group の科学誌『Scientific Reports』（オンライン出版）に2017年11月20日（英国時間）に掲載されました。

1. 本研究成果のポイント

- ・蛋白質の分子動力学計算で用いる力場モデルを開発し、実験的に得た水素結合の幾何学的特徴を再現

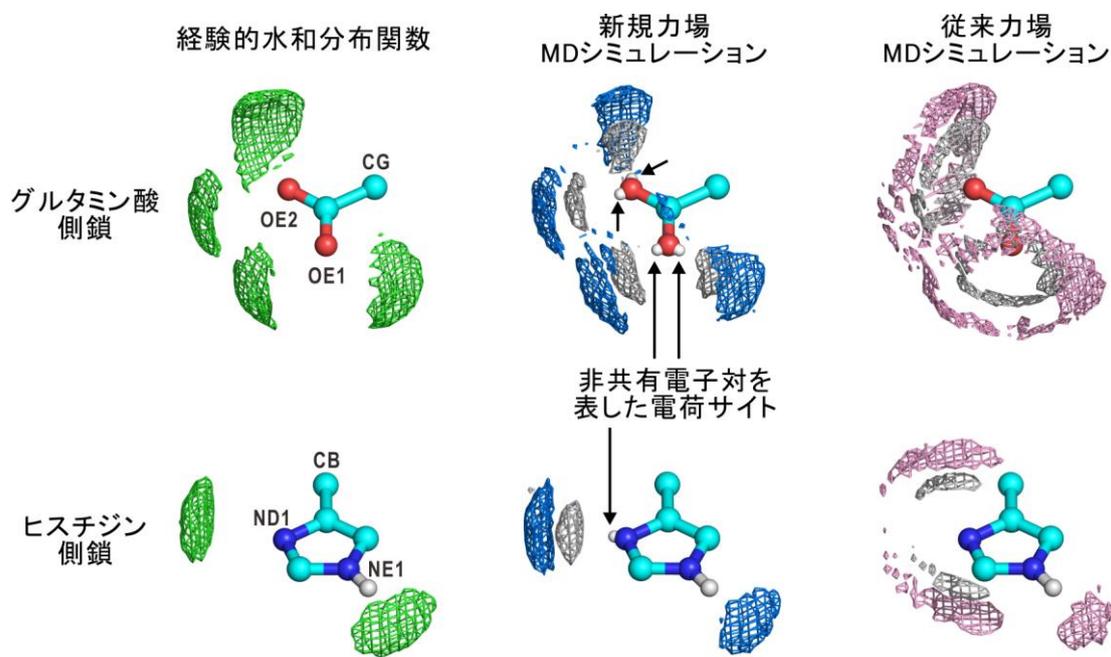
2. 背景

水素結合は、生命現象の素過程を担う蛋白質の構造形成、分子認識や機能発現において重要な役割を果たす分子間相互作用です。近年、分子動力学（MD）シミュレーションが、分子レベルでの生命現象を取り扱う研究や創薬分野において重要なツールとなっていますが、従来から分子動力学計算で利用されてきた酸素原子や窒素原子などの極性原子に対する力場モデルは、水素結合の方向性を十分に再現できませんでした。従来から MD シミュレーションに用いられてきた極性原子の力場モデルは、原子を単一点電荷として近似するものが主流でした。しかし、そのようなモデルでは、原子内の電荷分布の偏りに影響される水素結合を正しく取り扱えないことが、小さな分子に対する量子化学計算研究によって示唆されてきました。一方、研究グループでは、蛋白質と水の界面における水分子の分布状態を原子レベルで系統的に調べ、極性原子周辺の水和構造に、極性原子が形成する水素結合の距離や方向性などの幾何学的特徴が色濃く反映されることを明らかにしていました。

3. 研究成果

本研究では、蛋白質 X 線結晶構造データベースから約 483 万個の水和水を抽出し、その位置情報から構築した経験的水和分布関数を実験データとして参照しました。経験的水和分布関数は、蛋白質表面を構成するアミノ酸の極性原子周辺でどこに水分子が分布しやすいかを三次元密度分布関数として表したものであり（図左側）、極性原子から非共有電子対に向かう方向に水素結合が形成されやすいことが判明していました。極性原子を含むペプチドに対して、水分子集団中での MD シミュレーションを行い、極性原子周りの水和分布関数を計算しました。シミュレーションでは、従来の力場モデルと、本研究で新たに考案した非共有電子対を表す電荷を極性原子内に付加する力場モデルを用い、その影響を比較しました。

図の中央と右側には、グルタミン酸の酸素原子とヒスチジンの窒素原子について、シミュレーションから得た水和分布関数を示してあります。新しい力場モデルが経験的水和分布関数を再現するのに対して、従来の力場モデルは経験的関数を再現できませんでした。このことは、水素結合形態が極性原子内の電荷の偏りの影響を受けること、そして、その影響を無視した従来の力場モデルは、水素結合を正しく扱えていないことを意味します。さらに、新しい力場モデルを用いた MD シミュレーションを複数の蛋白質分子に適用することにより、機能上重要な極性原子周辺において、実験的に得られた水和水分子分布を再現できることを確認しました。



4. 今後の期待

近年の創薬研究では、MD シミュレーションを用いて薬と蛋白質の相互作用を理解し、新しい薬剤分子の設計をすることが行われています。そのため、本研究で開発された新しい力場モデルが、創薬基盤技術に大きな影響をもたらすことが期待されます。

※本研究は、科学研究費（基盤研究（A）、若手研究（A）、特定領域研究および新学術領域研究）の支援を受け、自然科学研究機構 計算科学研究センターのスーパーコンピュータを利用して実施されました。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 物理学科 専任講師 荳口 友隆（おろぐち とまたか）

TEL : 045-566-1703 FAX : 045-566-1672 E-mail : oroguchi@phys.keio.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室（竹内）

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-koho@adst.keio.ac.jp <http://www.keio.ac.jp/>