

【研究関連キーワード】

計算機シミュレーション、蛋白質、計算創薬



【研究内容】

- ・ 計算機シミュレーションを用いた生体分子のダイナミクスとその機能の解析、並びに、その情報を用いて疾患関連蛋白質に作用する薬物創出。

【研究目的】

- ・ 細胞膜を形成している生体膜や膜蛋白質であるイオンチャネル、光合成蛋白質である PSII 複合体等のシミュレーションを行い、それらの熱力学的挙動の解析からそれらの機能のメカニズムの解明を行う。更に、得られた情報を基に、機能を制御する薬物の探索を効率よく行うプロトコルの開発を行い、医薬品開発の分野に貢献する。

【今後の展開】

- ・ 膜貫通型の蛋白質を題材に、その分子のダイナミクスと機能との関係を解析し、それらの情報からその動きを妨げたり、促進したりする化合物の設計を行う。また、酵素変異体設計と化合物設計の一連の流れをうまく組み合わせることにより、変異体・化合物設計のプラットフォームの構築を行う。

【主な研究テーマ/実績テーマと内容】

・ 蛋白質の予測法の開発

類縁蛋白質の情報を基にターゲットの蛋白質の立体構造を予測するホモロジーモデリング法のシステムの開発を行った。また、ホモロジーモデリングを用いて得られた蛋白質の立体構造の情報からその機能や遺伝病の解明などを行った。

・ 蛋白質設計とその応用

特異的な機能を持つ蛋白質変異体を設計するためのシステムの開発を行った。そのシステムを用いて、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)に強く結合するペプチドの予測を行った。それらのペプチドは標的の MHC に強く結合することが実験で示され、開発されたシステムが有用であることが示された。

・ 分子設計法の開発

組合せ最適化問題に帰着した分子設計法の開発を行った。ここで開発した方法は、 $10^{12} \sim 10^{15}$  程度の化合物を生成し、その中から蛋白質との相互作用を表すスコアが良いものの抽出を行うもので、実際に得られた化合物の中には高い活性を示すものがあった。

・ 生体高分子のシミュレーション

脂質二重膜のシミュレーションにおいて、温度を徐々に上げることにより相転移を再現し、各相における脂質の構造を解析することにより、原子レベルで相転移のメカニズムの解明を行った。また、光合成蛋白質複合体 (PSII) の分子動力学シミュレーションを行い、PSII の外部から活性中心に供給される水の経路の同定を行い、水分解のメカニズムの解明を起こった。

【企業との共同研究の実績】

- ・ 製薬企業との共同研究「分子設計ソフトウェアの開発」
- ・ 化学企業との共同研究「特異的な機能を持つ酵素変異体の設計」など