

受領No.1550

先端インシリコ創薬技術で実現する化合物のフレキシブルドッキングと結合ポケットのテーラーメイドデザイン

代表研究者 原田 隆平 筑波大学 計算科学研究センター 准教授

Tailor-Made Design of Binding Pockets of Compounds based on a New Flexible Docking Technique

Representative Ryuhei Harada, Center for Computational Sciences, University of Tsukuba, Associate Professor



研究概要

インシリコ技術の発展により、標的分子の活性を阻害する薬剤の結合ポーズを予測できるようになった。しかし、従来法は標的分子と薬剤のダイナミクスを考慮しない「リジッドドッキング」であるため、合理的な予測結果が得られない場合がある。そこで、標的分子と薬剤の構造ゆらぎを考慮する計算技術として「フレキシブルドッキング」を開発する。本研究では、独自開発の先端分子シミュレーション (PaCS-MD: Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics) を拡張し、構造ゆらぎを考慮したフレキシブルドッキングを実現する。更に、得られる結合ポーズから分子動力学計算をスタートさせ、結合ポケット周りで薬剤が示す構造ゆらぎを調べ、可動できる結合ポケットを数値化する。結合ポーズの結合能を構造ゆらぎにより評価することで、結合ポケットもテーラーメイドデザインできる。結合ポケットを定量的に評価できれば、結合能の強さに関する新しい測定量を提案でき、化合物の結合能を特徴付ける評価軸を新たに増やせるため、従来法と比較して合理的な結合ポーズ予測が可能になる。