

NMRとMDによる水素結合部位の解析

機器分析とデータサイエンスの組み合わせで、分子間相互作用の知見を獲得できます。

NMR…Nuclear Magnetic Resonance(核磁気共鳴分光法) MD…Molecular Dynamics(分子動力学)

創薬課題へのアプローチ

創薬における課題

課題例

体内のタンパク質と、医薬品候補化合物(リガンド)の相互作用の様子を詳しく知りたい

- 結合の距離
- 結合の位置
- 結合数



実験的アプローチ：NMR(核磁気共鳴分光法)

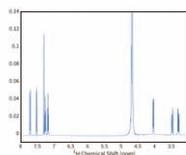
NMRでわかること

- タンパク質の結合サイト
- タンパク質と距離が近いリガンドの水素

実験的アプローチの特徴

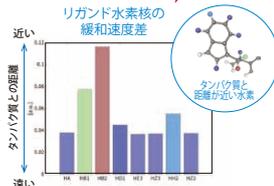
- △実現象を観測できる
- △コストが高い

NMRスペクトル



解析

タンパク質とリガンドの水素同士の相対距離を算出



計算科学的アプローチ：MD(分子動力学)法

MDでわかること

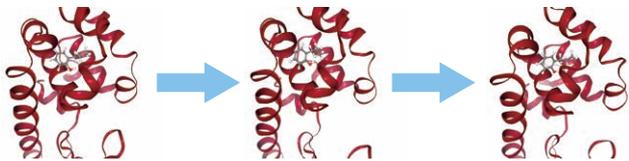
- 各原子間距離
- 水素結合を形成する原子ペア
- 分子間の相互作用エネルギー

計算科学的アプローチの特徴

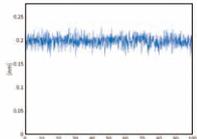
- △実現象を観測できない
- コストが低い

タンパク質-リガンド複合体のシミュレーション例

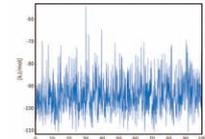
MD計算中の分子の挙動の推移



タンパク質-リガンド間の最短距離の推移



タンパク質-リガンド間の相互作用エネルギーの推移



PDB ID: 3HTB

Boyce, S.E., Mobley, D.L., Rocklin, G.J., Graves, A.P., Dilli, K.A., Shoichet, B.K., "Predicting ligand binding affinity with alchemical free energy methods in a polar model binding site." (2009) <https://doi.org/10.2210/pdb.3HTB/pdb>

実験と計算を組み合わせることで
低コストで高い信頼性のある解析を実現

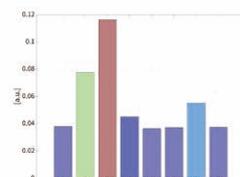
タンパク質-リガンド間相互作用解析

NMRの分析結果と最も類似度の高いMD計算結果を探索

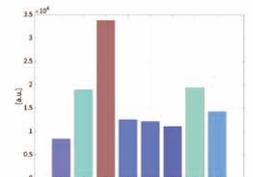
BSAとL-トリプトファンの結合ポーズの分析結果

BSA…Bovine Serum Albumin(ウシ血清アルブミン)

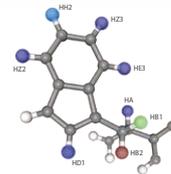
NMRによるリガンド水素核の緩和速度差解析結果



MDシミュレーションによる水素-水素間距離の計算結果



探索結果

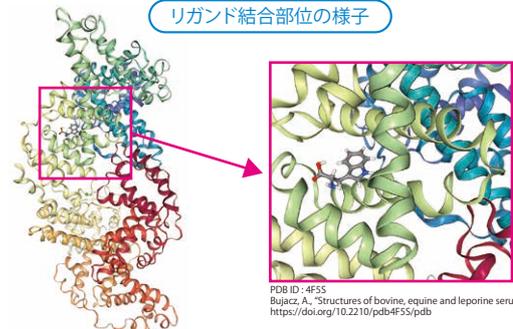


※L-トリプトファンの各水素とBSAの相対距離を色で表現



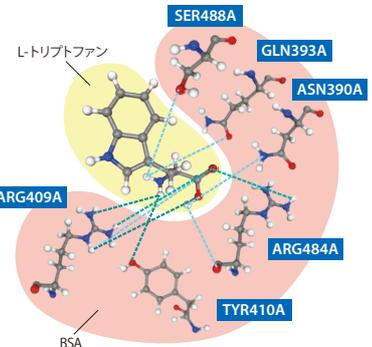
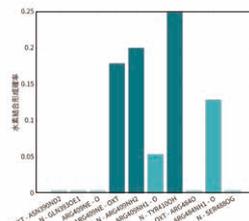
MD計算結果

リガンド結合部位の様子



水素結合部位の模式図

水素結合形成確率



※点線は、NMR分析結果と類似性の高い一定時間内のMD計算結果から算出された、BSAとL-トリプトファンが形成する水素結合を示す
※水素結合の形成確率の高さを色の濃度で表している

分子間相互作用の
詳細な情報の解析が可能