

4C13

## 分子認識におけるメチル基効果の理論的研究

(東京大学) ○山下雄史

### A theoretical study on methylation effect on molecular recognition

(Univ. Tokyo) ○Takefumi Yamashita

分子認識は細胞の中で重要な役割を果たす。我々の体内では、天文学的な数の分子が正しく相互作用の相手を探し出すことをしており、これによって我々の生命活動が正常に保たれている。さらに、エピゲノムの文脈においては、DNAやヒストンの修飾（メチル化やアセチル化など）によって、生体分子間の相互作用に変化が起き、細胞の分化や形質の制御が成される。ここで、興味深いのは、ちょっとしたメチル化のような修飾が大きく分子認識に影響を与え、生命活動に影響を与えていると言う事実である。

医薬品開発の現場においても、分子認識は重要な概念である。標的タンパク質が酵素であれば、酵素機能を阻害する化合物が薬の候補となる。しかし、その化合物が他の酵素まで阻害してしまうと、重篤な副作用を引き起こす可能性が高まる。したがって、医薬品開発過程においては、様々な化合物の改変と注意深い確認実験を繰り返して、より良い医薬品を創り出していく。

分子認識の重要な指標となる物理量の1つに、結合定数がある。これは、標的タンパク質 P と阻害薬 I として、 $P+I \leftrightarrow PI$  の平衡定数であり、

$$K_a = \frac{[PI]}{[P][I]}$$

である。また、解離定数

$$K_d = \frac{[P][I]}{[PI]}$$

結合自由エネルギー

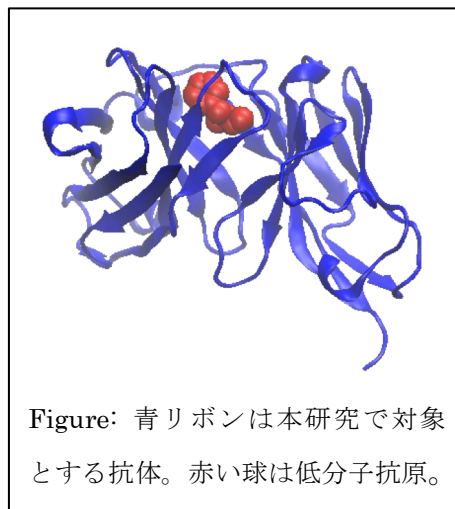
$$\Delta G_{bind} = k_B T \ln K_d$$

も等価な情報を与える。

これまで、多くの結合親和性の測定がおこなわれているが、しばしば、1つのメチル化のみで結合定数が桁違いに変化する事例が見られる。本研究では、その内の1つの事例に対し分子動力学(MD)計算による解析をおこない、メチル基が親和性に果たす役割を明らかにすることを目的とする。

本目的において、結合自由エネルギーの計算精度は重要である。そのため、高精度の FUJI 力場を利用し、MP-CAFEE 法の計算を実施する。これらの組合せは、論文[2]において確認済みである。

我々は、まず、MD シミュレーションの結果が実験の傾向を良く再現するのを確認した。さらに、詳細な結果により、メチル化によって脱水和の自由エネルギーが低下しており、このことによって親和性が向上していることが分かった。本研究では、修飾の効果を深く理解することをおこなったが、こうした原子レベルでの理解は、医薬品設計のアイデアや生命の分子基盤の理解を深化させることにつながると考えている。



#### References:

- [1] T. Yamashita, JPS Conf. Proc., 5 (2015), pp. 010003.
- [2] T. Yamashita et al., Chem. Pharm. Bull., 63 (2015), pp. 147-155.
- [3] T. Nakayama, E. Mizohata, T. Yamashita et al., Protein Sci., 24 (2015), pp. 328-340.
- [4] T. Yamashita et al., Chem. Pharm. Bull., 62 (2014), pp. 661-667.
- [5] T. Yamashita and H. Fujitani, Chem. Phys. Lett., 609 (2014), pp. 50-53.
- [6] 山下雄史 分子シミュレーション研究会会誌「アンサンブル」17(2) 83-91 (2015)
- [7] 山下雄史、児玉龍彦 月刊「化学」 70(2) 33-38(2015)