

アルケミカル自由エネルギー計算による XAV939/Tankyrase-2複合体の結合活性予測

富士通研究所
○谷田義明, 松浦東

Prediction of binding affinity of XAV939/Tankyrase-2 using alchemical free energy calculation

○Yoshiaki Tanida, Azuma Matsuura
Fujitsu Laboratories Ltd., Japan

【Abstract】 Flexibility and conformational entropy often induce very slow relaxation at the equilibrium state of the ligand-protein complex system. For Alchemical Free Energy Calculation, structural sampling must be done in thermal equilibrium state in many intermediate states defined by the coupling constant λ . We chose the XAV939/Tankyrase-2 complex as the typical case study. To obtain the convergence of the free energy of the complexation, a 140 ns long molecular dynamics simulation was needed; an evaluated free energy of binding was in good agreement with the experimental value.

【序】 一般に、タンパク質の柔軟性は複合体構造の熱平衡状態への遅い緩和を誘起する。このことは、計算機実験で自由エネルギーを評価しようとする場合、特にアルケミカル径路に沿ったシミュレーションでは、各状態での収束が非常に遅くなることを意味する。そこで、XAV939/Tankyrase-2 [1]の系の結合自由エネルギー計算をアルケミカル変換法で行い、その収束の様子を調べた。

【方法 (実験・理論)】 溶媒中でのタンパク質に対するリガンド分子の結合活性は、解離定数で評価される。ここで、リガンド分子の結合状態を外部ポテンシャルで拘束した空間で定義すると、図1の熱力学サイクルから結合自由エネルギーは、

$$\Delta G_{bind}^{\circ} = [\Delta G_B^C + \Delta G_B^{LJ}] - [\Delta G_{AB}^C + \Delta G_{AB}^{LJ}] - \Delta G_B^R - \Delta G_{AB}^R - \Delta G_{AB}^{LRC}$$

で与えられる。ここで、肩字が C (LJ) の項はリガンド分子とその周囲環境の相互作用から静電相互作用 (ファンデルワールス相互作用) 部分を消去前後の自由エネルギー変化である。さらに、図中の各状態間は複数の中間状態に分けられ、カップリング定数で記述される。肩字 R の項は結合状態を定義するために導入される拘束ポテンシャルの印加による自由エネルギー変化である。この拘束による参照状態の補正には、Boresch らの方

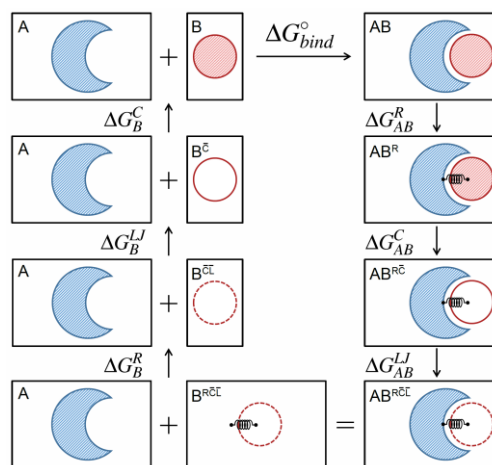


Fig.1. Alchemical unphysical path used

法[2]を用いた。

XAV939/Tankyrase-2 は PDB id: 3KR8 [1]を基にしてモデリングを行った (Fig.2)。なお、欠損残基に関しては、XAV939/Tankyrase-1 (PDB: 3UH4)を参考にして補完した。シミュレーションは NPT の条件下で行い、2 fs ごとにサンプリングを行い、MBAR によって解析を行った。

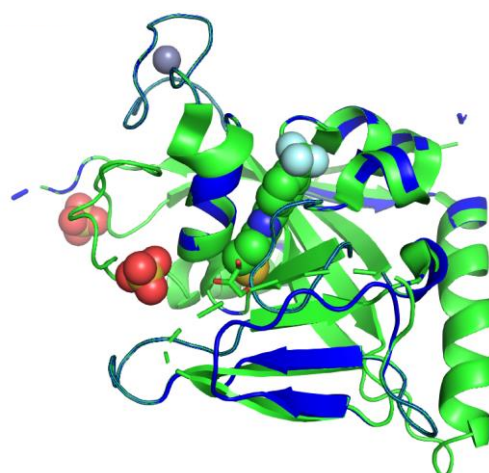


Fig.2. XAV939/Tankyrase-2 complex

【結果・考察】 140 ns の分子動力学シミュレーションの結果 (Fig.3)、結合自由エネルギーは、-11.8 (0.8) kcal/mol となった。ここで、括弧内はブートストラップ法によって見積もられた統計誤差である。なお、ITC による実験結果[1]は-11.0 (0.3) kcal/mol で、今回の計算結果と非常に良く一致している。

得られた各成分のエネルギー値を表 1 に示す。この系の特徴として、静電相互作用による得点とファンデルワールス相互作用による得点の差が非常に大きなことが分かる。また、実験結果はエンタルピー項 -3.7 (0.2) kcal/mol、エントロピー項 -7.3 (0.2)

kcal/mol で、エントロピーの得点によって複合体を形成していることが分かる。このようにエントロピーによる自由エネルギーへの寄与が大きいことが、長い収束時間とファンデルワールス相互作用からの大きな寄与を引き起こしているものと考えられる。

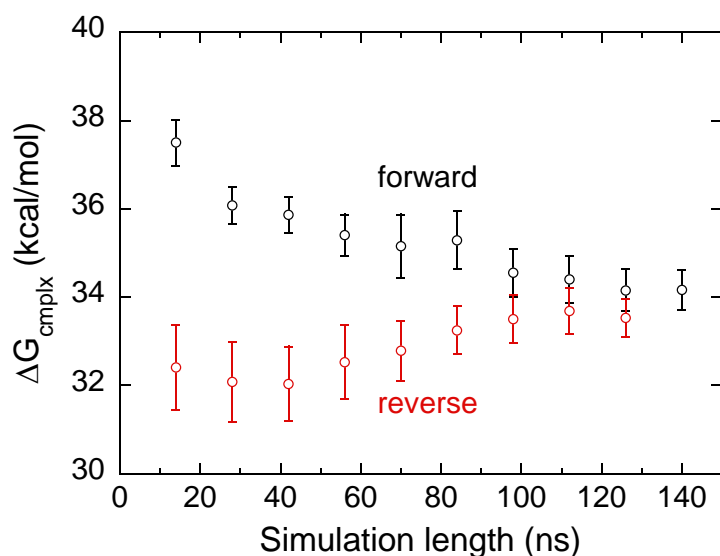


Fig.3. Convergence of free energy of binding for XAV939/Tankyrase-2

Table.1. Computed free energies (in kcal/mol)

ΔG_{AB}^R	ΔG_{AB}^C	ΔG_{AB}^{LJ}	ΔG_B^R	ΔG_B^C	ΔG_B^{LJ}	ΔG_{bind}°
1.89 (0.05)	14.95 (0.19)	15.69 (0.81)	10.32	10.15 (0.01)	0.23 (0.02)	-11.82 (0.83)

【参考文献】

[1] T. Karlberg *et al.* *J. Med. Chem.* **53**, 5352 (2010).

[2] S. Boresch *et al.* *J. Phys. Chem. B* **107**, 9535 (2003).