

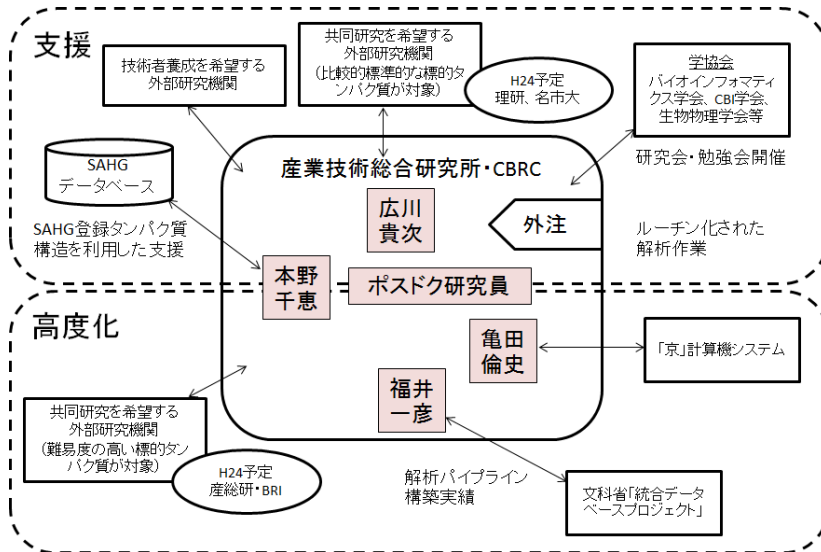
### 【課題概要】

創薬標的タンパク質を対象に、ホモロジーモデリング、ドッキング計算、分子動力学計算要素技術に基づいた、立体構造に指南されるドラッグデザインを高精度で実施するための高度分子モデリング技術の支援と高度化を行う。

「支援」研究: GPCRやキナーゼなど代表的な創薬標的タンパク質に対する分子モデリング実績や、網羅的モデリングデータベースSAHGの活用による外部研究者

「高度化」研究: タンパク質-タンパク質相互作用や、分子認識に大きな構造変化を伴う難易度の高い標的タンパク質への創薬支援。大規模計算、分子動力学計算を積極的に活用

### 【運営体制】



### 【連絡先】

産業技術総合研究所生命情報工学研究センター  
創薬分子設計チーム 広川貴次(ヒロカワ タツグ)  
☎03-3599-8050 E-mail: t-hirokawa@aist.go.jp

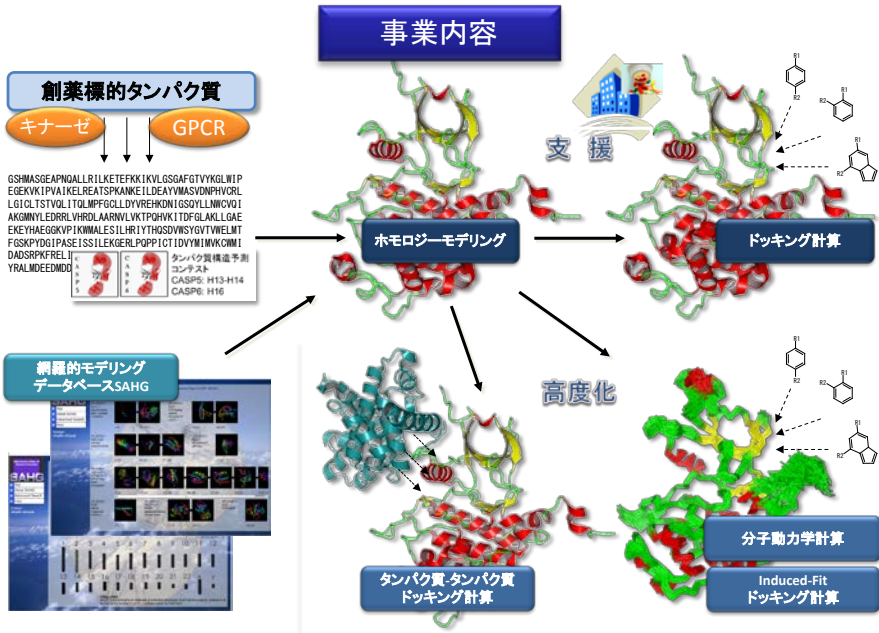
### 【支援に供する技術】

- **タンパク質-リガンドドッキング**
  - Hot spotの予測
  - 解像度に応じたドッキングスコア関数の調整、Induced Fit Docking
  - 相互作用プロファイル解析
- **タンパク質-タンパク質ドッキング**
  - リガンド(レセプター)タンパク質分子のモデリング、部分構造修正(CASPの実績)
  - 網羅的な相互作用モデルの列挙
  - 実験情報を考慮した相互作用プロファイル解析
- **分子動力学計算**
  - タンパク質-リガンド複合体の分子動力学計算(explicit water, implicit water, AMBER, CHARMM)
- **ケモインフォマティクス**
  - インシリコスクリーニング、ファルマコフォア構築、バーチャル化合物構築等

### 【高度化研究】

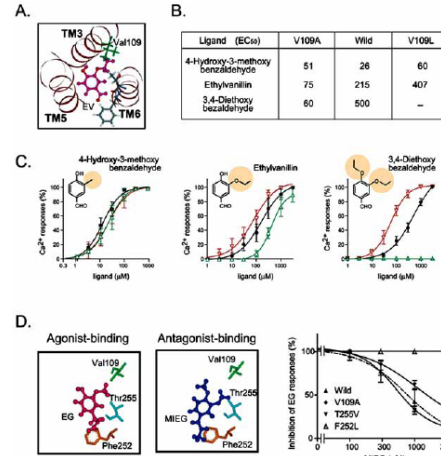
研究課題	実施時期と達成目標				
	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度
①-1 分子動力学計算による構造サンプリング技術の創薬標的への応用	様々なサンプリング手法(レプリカ交換法や、アクセレートMDなど)や溶媒効果の取り扱いの違いを創薬標的タンパク質ファミリー毎に評価	企業との共同研究に実際に利用し、実用研究における性能評価を行う			
①-2 インシリコスクリーニングへの応用	プロトタイプ	共同研究を通じた検証⇄パラメータ最適化			
②-1 構造変化を考慮したタンパク質-タンパク質相互作用予測	システムのフレームワーク構築	研究課題①-1との統合化、性能評価			
②-2 タンパク質-RNA相互作用予測	RNA立体構造予測の高精度化	タンパク質-RNAドッキング計算手法の開発			

# 【これまでの研究実績と創薬等PFにおける事業内容】

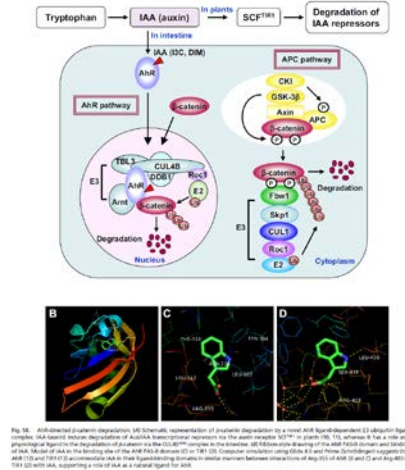


## タンパク質立体構造予測技術の応用事例(実験との連携)

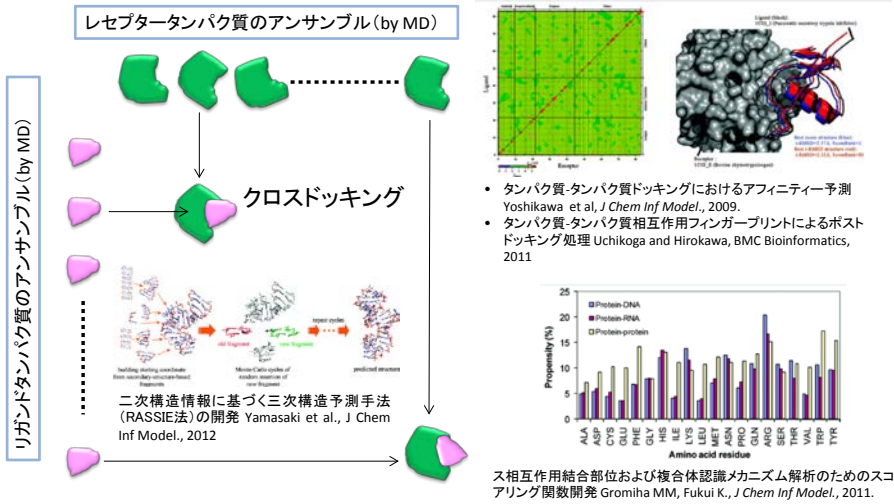
Katada et al., *Curr. Comp.-Aided Drug Des.* 4-2, 2008



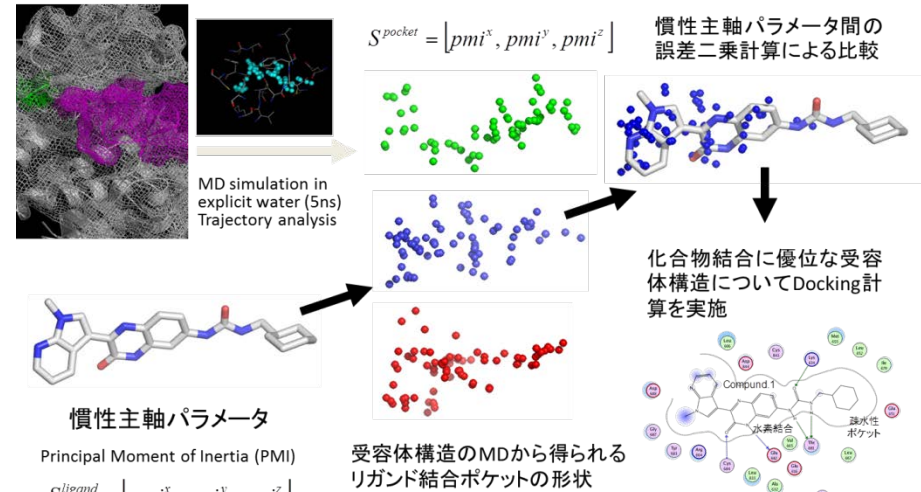
Kawajiri et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 2009



## 構造変化を考慮した高精度複合体予測



## ①分子認識に大きな構造変化を伴う単体標的タンパク質を対象とした高度化研究



Mori et al., *Chem Pharm Bull*, 56, pp682-687, 2008.