

キーワード

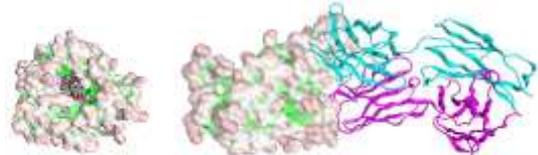
蛋白質間相互作用、計算化学、フラグメント分子軌道法、バイオインフォマティクス、遺伝性疾患

Protein-protein interaction, Computational chemistry, Fragment molecular orbital method, Bioinformatics, Hereditary diseases

研究内容

[1] 創薬標的分子の探索を指向した計算化学による蛋白質-阻害剤および蛋白質間相互作用の解析

- ・生体内では、多様な蛋白質が相互作用することでシグナル伝達などを行い、生体機能の調節に寄与している。このような蛋白質間相互作用の無秩序な進行や破綻により生体の機能に影響を与え、その結果がんなどの疾患をもたらす。
- ・それゆえ、蛋白質間相互作用は魅力的な創薬標的の一つである。そこで、それらの蛋白質間の相互作用エネルギーを解析し、相互作用を推進または阻害する化合物の探索を行うことで、蛋白質間相互作用を標的とした薬の分子設計に貢献できる。
- ・当研究室では量子化学計算や分子動力学計算などの計算化学や、バイオインフォマティクスを利用して、そのような蛋白質間相互作用を標的とした創薬分子の探索を目的に研究を行っている。
- ・近年、我々はフラグメント分子軌道法を用いて SARS-CoV-2 S 蛋白質と抗体との相互作用エネルギーを計算し、オミクロン株特有の変異が抗体との相互作用に与える影響を解析した[1][2]。
- ・また、当研究室は多数の大学や製薬企業、IT 企業などが参画している FMO 創薬コンソーシアム (FMOOD) の一員であり、本コンソーシアムにて、創薬分子との活性予測やデータベース構築などの活動に貢献している[3][4]。



[2] 蛋白質間相互作用に起因するウイルスおよび遺伝性疾患の病原性発症機構解析

- ・ウイルスの病原性発症には多数の蛋白質間相互作用が寄与している。我々はウイルス蛋白質の変異がもたらす病原性発症機構の解析をバイオインフォマティクスにより行っている。最近、高病原性鳥インフルエンザ H9N2 亜型の PB2 蛋白質における 2 つの変異がもたらすヒトへの感染適合性について、バイオインフォマティクスの観点から解析し、2 つの変異が蛋白質間相互作用エネルギーに影響を与えていることを明らかとした[5]。

・また、当研究室では遺伝性腫瘍をはじめとした遺伝性疾患の発症メカニズムの解析を目的とした研究も行っている[6]。例えば、あるアミノ酸残基の変異が蛋白質間相互作用エネルギーにどのように影響しているのか、バイオインフォマティクス手法により得られた蛋白質の立体構造から研究を行っている。

最近の業績

- [1] "Computational ab initio interaction analyses between neutralizing antibody and SARS-CoV-2 variant spike proteins using the fragment molecular orbital method", Watanabe K.; Watanabe C.; Honma T.; Tian Y.-S.; Kawashita Y.; Kawashita N.; Fukuzawa K.; Takagi T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, 94, 1794-1798.
- [2] "Intermolecular Interaction Analyses on SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor Binding Domain and Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor-Blocking Antibody/Peptide Using Fragment Molecular Orbital Calculation", Watanabe K.; Watanabe C.; Honma T.; Tian Y.-S.; Kawashita Y.; Kawashita N.; Takagi T.; Fukuzawa K. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, 12(16), 4059-4066.
- [3] "Protein-ligand binding affinity prediction of cyclin - dependent kinase - 2 inhibitors by dynamically averaged fragment molecular orbital - based interaction energy", Takaba K.; Watanabe C.; Tokuhisa A.; Akinaga Y.; Ma B.; Kanada R.; Araki M.; Okuno Y.; Kawashita Y.; Moriwaki H.; Kawashita N.; Honma T.; Fukuzawa K.; Tanaka S. *J. Comp. Chem.* **2022**, 43(20), 1362-1371.
- [4] "FMOOD: The World's First Database of Quantum Mechanical Calculations for Biomacromolecules Based on the Fragment Molecular Orbital Method", Takaya D.; Watanabe C.; Nagase S.; Kamisaka K.; Okiyama Y.; Moriwaki H.; Yuki H.; Sato T.; Kurita N.; Yagi Y.; Takagi T.; Kawashita N.; Takaba K.; Ozawa T.; Takimoto-Kamimura M.; Tanaka S.; Fukuzawa K.; Honma T. *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, 61(2), 777-794.
- [5] "Double mutations in the H9N2 avian influenza virus PB2 gene act cooperatively to increase viral host adaptation and replication for human infections", Elgendy E. M.; Arai Y.; Kawashita N.; Isobe A.; Daidoji T.; Ibrahim M. S.; Ono T.; Takagi T.; Nakaya T.; Matsumoto K.; Watanabe Y. *J. Gen. Virol.* **2021**, 102(6), 10.1099.
- [6] "Hemiplegic migraine type 2 with new mutation of the ATP1A2 gene in Japanese cases", Oda I.; Danno D.; Saigoh K.; Wolf J.; Kawashita N.; Hirano M.; Samukawa M.; Kitamura S.; Kikui S.; Takeshima T.; Mitsui Y.; Kusunoki S.; Nagai Y. *Neurosci. Res.* **2022**, 180, 83-89.

■ 科学研究費 基盤研究 (C) 代表 (平成30-令和3年度 455万円).

■ 科学研究費 基盤研究 (C) 分担 (平成31-令和3年度 30万円).