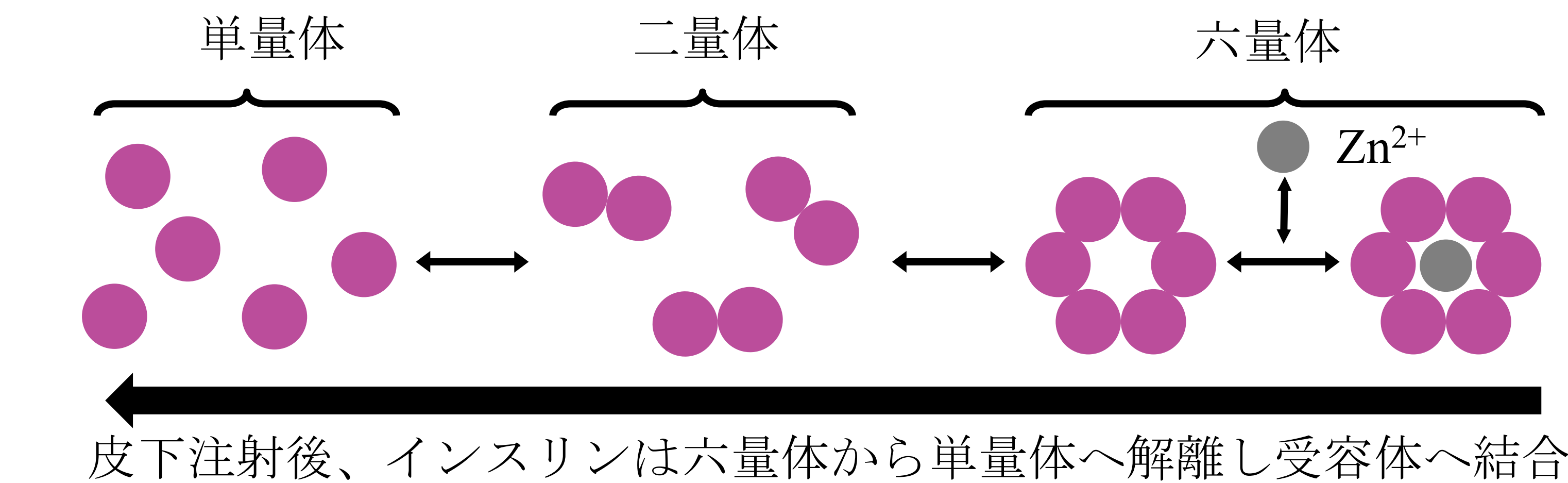
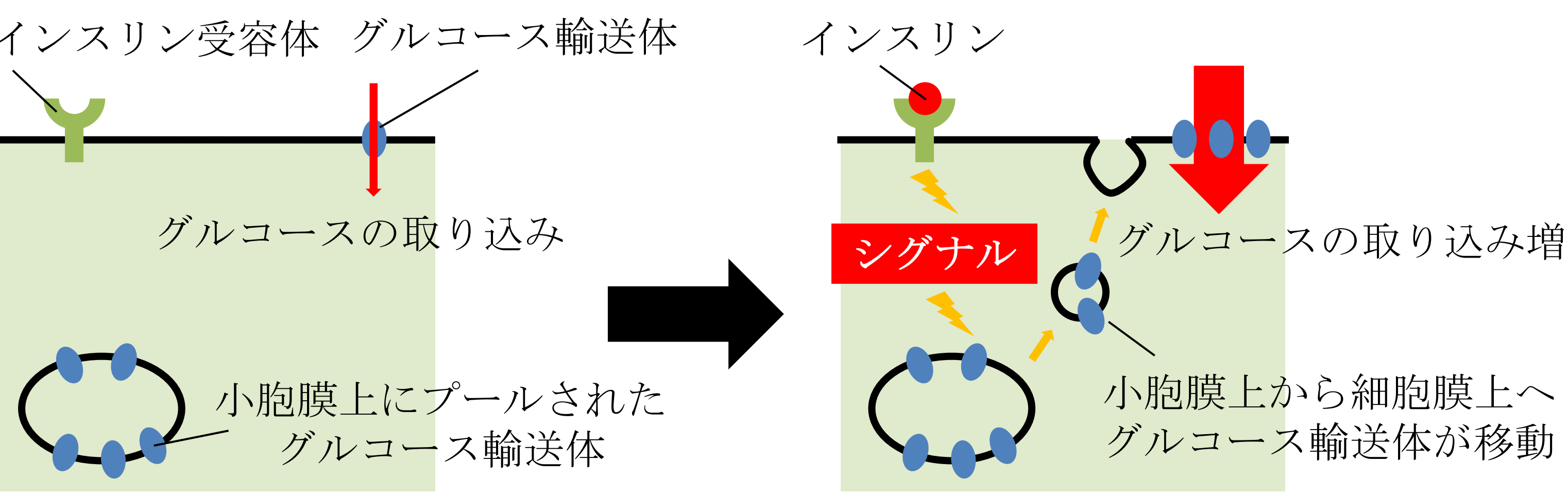


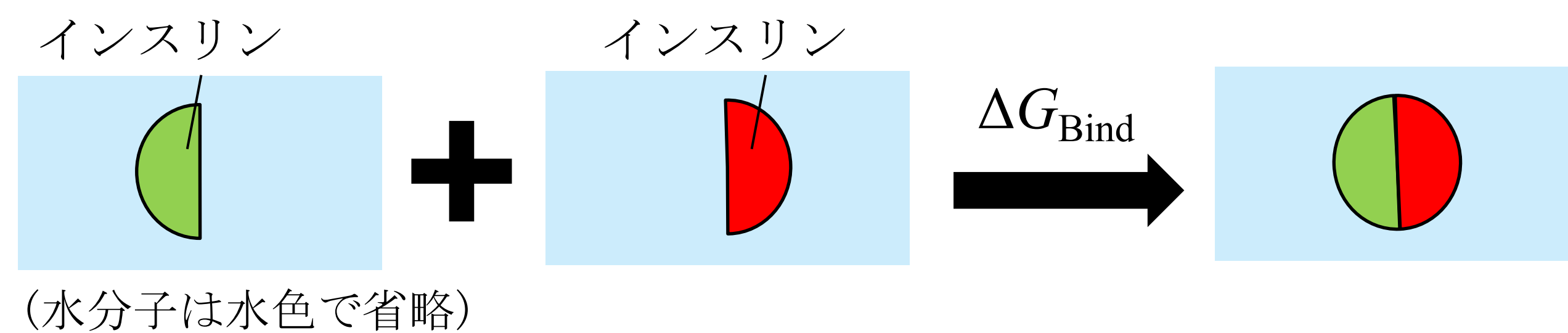
1. 背景と目的



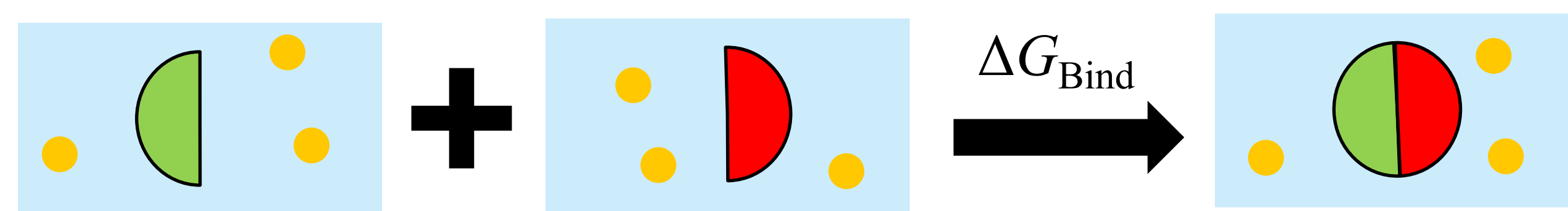
インスリン効果発現時間操作の2つの方針:
 インスリンへの点変異導入
 インスリン周囲を取り囲む溶媒環境の調整(共溶媒添加)

結合自由エネルギー(ΔG_{Bind})は生体分子結合の指標、かつ分子動力学シミュレーション(MD)により求めることが可能

MDによる ΔG_{Bind} 計算の一般例:



生体内や製剤内:

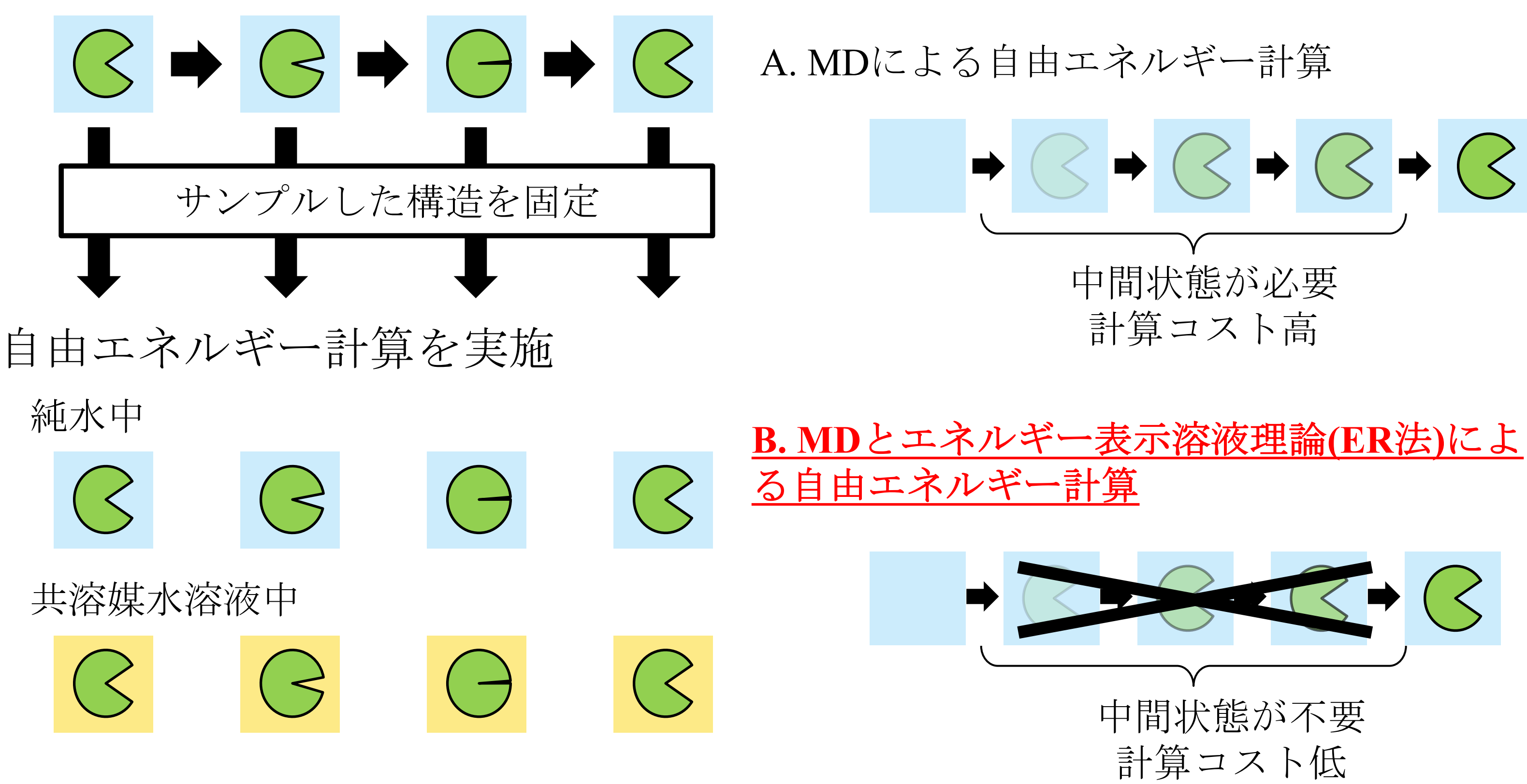


生体内や試験管内(または製剤内)は、様々な分子が混在する空間、水以外の共溶媒分子が存在し、共溶媒も結合に影響を与える。

本研究の目的は、純水中と共溶媒中におけるインスリン解離に関する ΔG_{Bind} の変化を調査、共溶媒添加の影響とその物理的起源を明らかにする事。

2. 方法

MDによるインスリンの構造サンプリング



- 純水中と共溶媒中でインスリン構造が共通
- インスリンの構造エネルギーとエントロピーが同じ
- 純水中と共溶媒中での ΔG_{Bind} の変化を溶媒和自由エネルギー(SFE)より評価可能

<水モデルと力場>

- SPC/Eモデル(水分子),
- AMBER99SB(インスリン),
- GAFF(共溶媒分子, 電荷をMP2/aug-cc-pVDZで決定)

<MDと溶媒和自由エネルギー計算>

使用ソフトウェア:

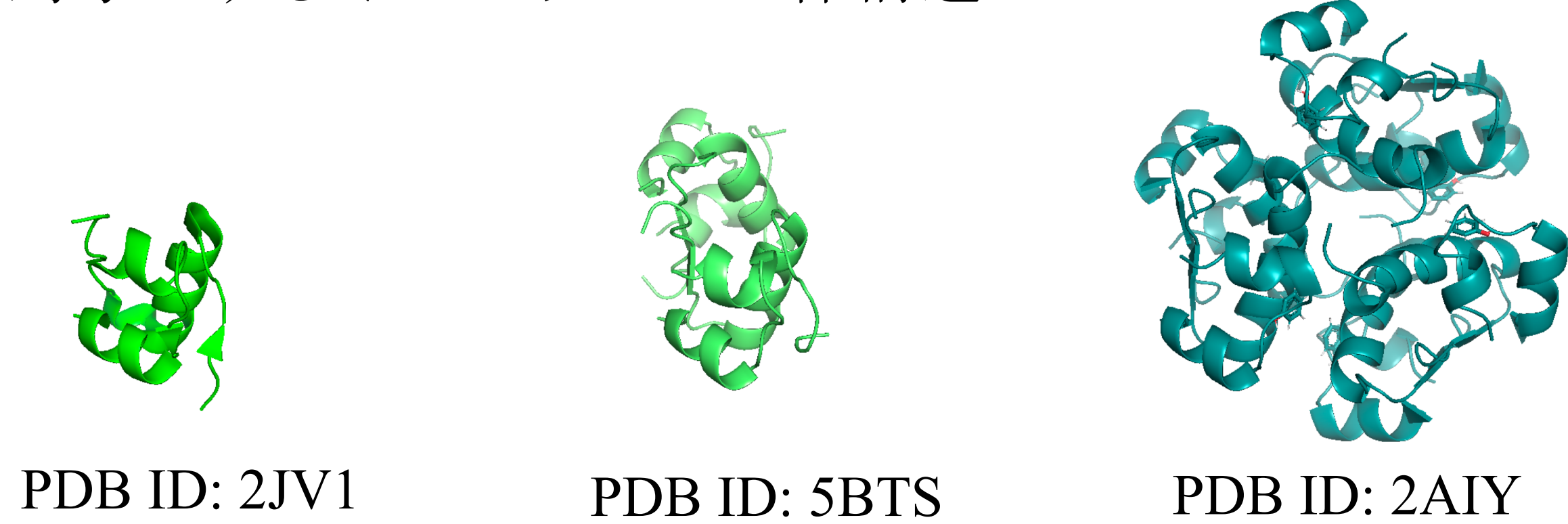
- GROMACS 2019.5 (MD計算)
- ERmod 0.3.6 (SFE計算)

計算詳細:

インスリン単量体,二量体及び六量体のMDによる構造サンプリングを100ns実行、2ns毎にピックアップした溶質構造を固定し、純水中及び1M共溶媒水溶液中でのSFE計算を実施。

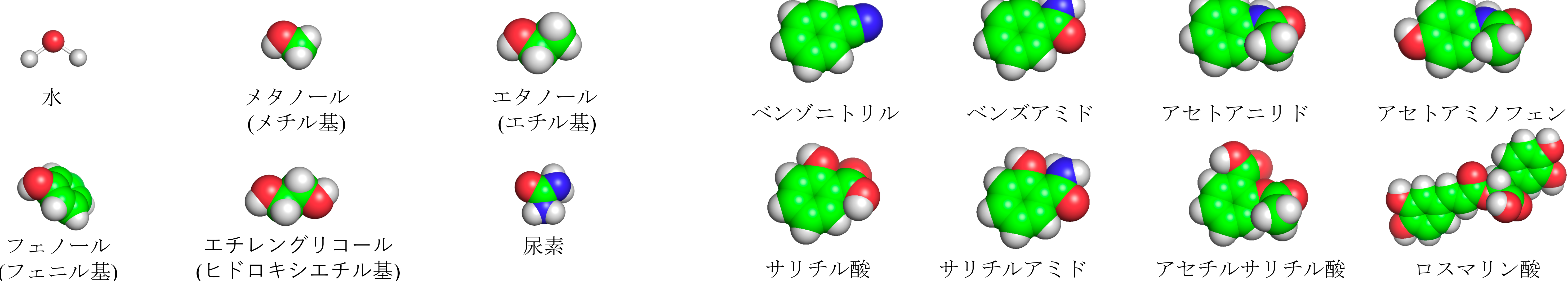
3. 研究内容: 予備計算結果の紹介

計算対象とするインスリンの立体構造



水分子及び共溶媒分子の立体構造

予備計算では、基礎的な知見を得る観点から、水分子の水素を別の官能基へと置換した構造の簡単な低分子を主に検討対象とした。



二量体から単量体への解離における溶媒和自由エネルギー(SFE)の計算結果

	SFE		$\Delta\Delta\text{SFE} = \Delta\text{SFE}_{\text{Cosol}} - \Delta\text{SFE}_{\text{Pure water}}$
	二量体	単量体	
純水中	-879.01±1.78	-582.74±2.02	
尿素	-878.23±1.77	-585.80±2.04	6.89±0.47
メタノール	-889.68±1.78	-587.95±2.01	-0.24±0.44
エタノール	-902.33±1.79	-593.84±2.02	-1.11±0.47
フェノール	-960.97±1.83	-622.42±2.03	-2.59±0.68
エチレングリコール	-911.18±1.78	-600.48±2.03	3.31±0.45

数値の単位はkcal/mol

尿素及びエチレングリコールで解離促進、フェノール及びエタノールで解離阻害

本課題では、理学的観点に焦点を当てつつ現実的な化合物の添加効果について検証を行うため、基礎的な官能基を持つ薬剤関連化合物について主に検討する。