

令和 6 年度

大学院薬学研究科(博士前期課程)入学試験問題

専 門 科 目

『 創薬分子設計学特論 』

令 和 6 年 2 月 17 日

受験番号	氏 名

受験番号		氏名	
------	--	----	--

令和6年度 大学院薬学研究科 入学試験問題 (博士前期課程)  
[創薬分子設計学特論]

問題1) SBDD とよばれるタンパク質の立体構造に基づく医薬品設計研究において、計算化学がどのように活用されているか。知るところを記述しなさい。

問題2) 分子力場計算を用いて分子間の相互作用エネルギーを計算する際に用いられるエネルギー項を二つあげ、それぞれどのように計算されるかを説明しなさい。

問題3) タンパク質にリガンドが結合する際の結合ギブズエネルギー (あるいは結合ギブズエネルギー差) を計算化学的に求める方法を二つあげ、それぞれの特徴について説明しなさい。

問題4) 温度 300 K において、あるタンパク質に対する解離定数  $K_d$  が  $2.5 \times 10^{-5}$  M のリガンドの結合ギブズエネルギー (kJ/mol) を求めなさい。また、このリガンドの結合親和性を 100 倍向上させるためには、どれくらいのギブズエネルギーを必要とするか。ただし、気体定数は  $8.3 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ 、 $\ln 2 = 0.7$ 、 $\ln 5 = 1.6$  とする。途中の計算式も示すこと。

受験番号		氏名	
------	--	----	--

令和6年度 大学院薬学研究科 入学試験問題 (博士前期課程)

[創薬分子設計学特論]

解答用紙

受験番号		氏名	
------	--	----	--

令和6年度 大学院薬学研究科 入学試験問題 (博士前期課程)  
[創薬分子設計学特論]  
解答用紙

問題 1) SBDD とよばれるタンパク質の立体構造に基づく医薬品設計研究において、計算化学がどのように活用されているか。知るところを記述しなさい。

解答例)

- ・タンパク質の立体構造をもとにしたインシリコスクリーニング
  - ・タンパク質のリガンド結合部位へのリガンド分子のドッキング計算
  - ・リガンド分子の結合安定性 (活性) 予測計算
  - ・ホモロジーモデリングあるいは AI によるタンパク質構造の予測
  - ・リガンド分子の立体構造発生およびコンフォメーション解析
- 等々を挙げ、それぞれ簡単な説明があればよい。

問題 2) 分子力場計算を用いて分子間の相互作用エネルギーを計算する際に用いられるエネルギー項を二つあげ、それぞれどのように計算されるかを説明しなさい。

解答例)

ファンデルワールス相互作用：いくつかの計算式が提唱されているが、もっとも一般的なのはレナード-ジョーンズ型ポテンシャル

$$E_{\text{vdw}} = \sum \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right)$$

静電相互作用：電磁気学に基づくクーロンポテンシャルエネルギー

$$E_{\text{coulomb}} = k \sum \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

上記式の変数の説明と簡単な解説があればよい。

問題 3) タンパク質にリガンドが結合する際の結合ギブズエネルギー (あるいは結合ギブズエネルギー差) を計算化学的に求める方法を二つあげ、それぞれの特徴について説明しなさい。

解答例)

・MM/PBSA 法：分子力場 (MM) 法による分子間相互作用と PBSA 法による脱水和エネルギーの和から結合ギブズエネルギーを求める。一般的には分子動力学 (MD) 計算から得られた多数のスナップショット構造の平均値として産出するが、サンプリング数が少ないと誤差が大きく、また結合エントロピーも無視されることが多く、リガンド間の親和性の違いを誤ることもある。

・FEP 法、TI 法：構造がわずかに異なるリガンド間の結合エネルギー差を、二構造の中間状態を設定しながら計算する方法。理論的には厳密に予測できる手法であるが、非常に長い計算時間を必要とし、また精度の観点でも MM/PBSA 法よりは良いとされるが十分に実用できるレベルにはない。

問題 4) 温度 300 K において、あるタンパク質に対する解離定数  $K_d$  が  $2.5 \times 10^{-5}$  M のリガンドの結合ギブズエネルギー (kJ/mol) を求めなさい。また、このリガンドの結合親和性を 100 倍向上させるためには、どれくらいのギブズエネルギーを必要とするか。ただし、気体定数は  $8.3 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ 、 $\ln 2 = 0.7$ 、 $\ln 5 = 1.6$  とする。途中の計算式も示すこと。

解答例)

$$\Delta G_{\text{bind}} = RT \ln K_d \quad \text{より}$$

$$\begin{aligned} \Delta G_{\text{bind}} &= 8.3/1000 \times 300 \times \ln(2.5 \times 10^{-5}) \\ &= 2.49 \times \ln(10/4 \times 10^{-5}) \\ &= 2.49 \times \ln(10^{-4} \times (1/2)^2) \\ &= 2.49 \times \{(-4 \times \ln 10) + (2 \times \ln(1/2))\} \\ &= 2.49 \times \{(-4 \times \ln(2 \times 5)) + (2 \times (-\ln 2))\} \\ &= 2.49 \times \{(-4 \times (\ln 2 + \ln 5)) + (2 \times (-0.7))\} \\ &= 2.49 \times (-4 \times (0.7 + 1.6) - 1.4) \\ &= 2.49 \times (-10.6) \\ &= -26.4 \end{aligned}$$

Ans. -26 kJ/mol

結合親和性を 100 倍向上させるためのギブズエネルギーは、同様の式を用いて

$$\begin{aligned} \Delta G_{\text{bind}} &= 8.3/1000 \times 300 \times \ln 100 \\ &= 2.49 \times \ln 10^2 \\ &= 2.49 \times 2 \times \ln(2 \times 5) \\ &= 2.49 \times 2 \times (\ln 2 + \ln 5) \\ &= 2.49 \times 2 \times 2.3 \\ &= 11.5 \end{aligned}$$

Ans. 約 12 kJ/mol

## 出題の意図

創薬分子設計学特論では、タンパク質の立体構造に基づき、熱力学・統計力学的な科学計算を駆使して新規医薬品候補化合物を探索している。その研究の要素技術について、問題1)～問題4)により知識・技能を問うている。