

Ab initio フラグメント MO (FMO) 法による

ドッキングシミュレーションの候補化合物の選別

甘利真司¹、愛澤昌宏¹、張軍衛¹、岩澤義郎²、中田琴子²、望月祐志²、中野達也³

¹ 東京大学 生産技術研究所 (〒153-8904 東京都目黒区駒場 4-6-1)

² アドバンスソフト(株)(〒153-8904 東京都目黒区駒場 4-6-1 東京大学国際・産学共同研究センター)

³ 国立医薬品食品衛生研究所(〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1)

【緒言】構造解析されたタンパク質の数は近年急速に増えており、2005年8月23日現在、3次元座標を含むタンパク質のPDBへの登録数は30848に達している。タンパク質の構造情報の増加に伴い、タンパク質の立体構造を用いた structure based drug design (SBDD) として、ドッキングシミュレーションや in silico スクリーニングといった研究が盛んに行われるようになった。現在の in silico スクリーニングでは数十 CPU からなる PC クラスタにより、数万～数十万化合物の低分子化合物ライブラリを一定精度の下でスクリーニングし、評価可能なレベルまで絞り込むといったことが行われている。しかし、大抵のドッキングソフトで使用されているスコア関数で絞込みを行うと、高速に処理できる反面 false positive の頻度が高く、実験との相関は必ずしも良いとはいえない。そこで、さらに詳細な絞込みの方法が必要となる。本発表では量子化学的な解析手法である ab initio フラグメント分子軌道 (FMO) 法による、ドッキングシミュレーション後の候補化合物の選別方法について発表する。Ab initio FMO 法は FMO 近似を導入することで高速にタンパク質全体の量子化学的計算できることが特徴である。従来のタンパク質 - 化学物質複合体の解析方法は古典的力場に基づくものが主流であり、受容体 - リガンド間の電荷移動を記述することが難しいが、ab initio FMO 法はそれを可能にする。ドッキングシミュレーションによって得られた複数の複合体構造について、ab initio FMO 計算から得られた結合エネルギー等を元にリガンドの絞込みを行い、false positive リガンドの除去等が可能であることを示した。

【方法】市販のドッキングソフトウェアである GOLD を用いて、エストロゲン受容体タンパク質等に対するリガンドコンフォメーションを複数サンプリングし、それらをもとにしたリガンド - タンパク質複合体を初期構造とし ab initio FMO 法計算を行い、リガンド結合エネルギー及びリガンド - アミノ酸残基間のフラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) の比較を行った。

【結果】GOLD を用いた計算結果では、ファーマコホアの形状が複雑になればなるほど、リガンド分子は様々なコンフォメーションをとったが、そのようなケースにおいても、ab initio FMO 法に基づいた相互作用 (IFIE) 解析を導入することで、より信頼性の高いコンフォメーションが得られることが示唆された。詳細については当日発表する予定である。

参考文献

- [1] T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, K. Fukuzawa, Y. Akiyama, M. Uebayasi, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.* **351**, 475-480 (2002).
- [2] K. Fukuzawa, K. Kitaura, M. Uebayasi, K. Nakata, T. Kaminuma, T. Nakano, *J. Comput. Chem.* **26**, 1-10 (2005).