

課題名 (タイトル) :

新規ドッキングスコア関数開発のための量子化学計算による  
アミノ酸残基・プローブ分子間相互作用エネルギーの評価

利用者氏名 : 本間 光貴、渡邊 博文、高谷 大輔、佐藤 朋広

所属 : 横浜研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 制御分子設計研究チーム  
横浜研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 創薬分子設計基盤ユニット

## 1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

タンパク質の構造をもとにした薬剤候補分子設計において、コンピュータを用いて、標的タンパク質の結合ポケットに低分子を当てはめるドッキングプログラムは重要な位置を占め、結合モードの予測や実験を行う前の化合物の絞り込みに威力を発揮する。しかしながら、既存のドッキングプログラムで使用するドッキングスコアには、分子の分極や電荷移動の効果が十分に取り入れられていないなどの問題があった。そこで、本課題では分極や電荷移動などの効果を取り込むため化合物を表すプローブ分子とアミノ酸との量子化学計算を行い、スコア関数作成のための基礎的なデータを取得する。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

量子化学的手法による相互作用エネルギーの精密計算には、分散力の取り込みと十分に大きな基底関数の使用の両方が必要である。それに加えドッキング計算に利用するポテンシャルを作成するためには、多数のアミノ酸残基とプローブ分子の空間的配置について量子化学計算を行わなければならない。計算には、RICC で提供されている Gaussian09 を使用し、5 種類のプローブ分子 ( polar, cation, anion, hydrophobic, aromatic) に加え、創薬の上で重要な、複素芳香環 (2 種類) と、12 種の非疎水アミノ酸 (Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, His, Lys, Phe, Ser, Thr, Trp, Tyr) の側鎖との相互作用エネルギー計算を行う。また、得られた分布の意味を考察するために PDB 中のリガンド原子との分布を比較する。

## 3. 結果

前年度までに見出した、アニオンと芳香環との相

互作用について、PDB 中の空間分布との比較を行った。相互作用エネルギー空間分布では、芳香環の面と水平な方向に比較的強い安定領域があったが、PDB 中のリガンド原子の分布でも、水平方向に高頻度に分布することが確認された。この結果と前年度までの結果を合わせて、CBI 学会 2014 年大会フォーカストセッションにおいて口頭発表を行った。

加えて、前年度までにおこなった 5 種類のプローブとの相互作用を計算したのに引き続き、本年度は、医薬品化合物設計を行う上で、極めて重要になるヘテロ原子を含んだ芳香環の計算を始めた。手始めに、窒素原子を含んだ芳香環としてピリジンとピロールについて、12 種のアミノ酸側鎖との座標を作成した。量子化学計算の相互作用エネルギーの計算については、ピリジンと Thr と Asp との相互作用を計算したにとどまった。

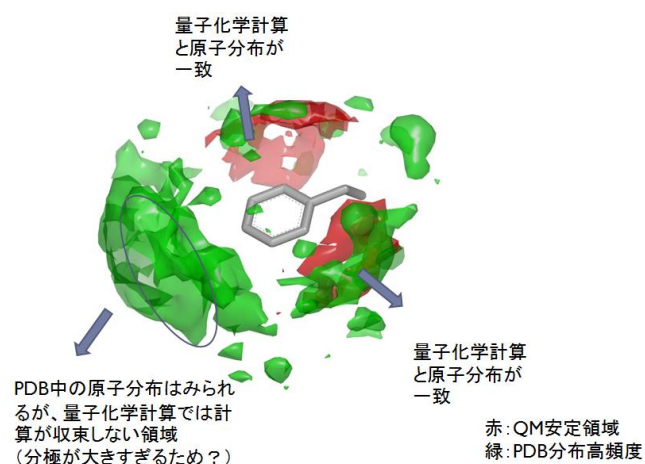


図 1 量子化学計算による相互作用エネルギーと PDB 中のリガンド原子の出現頻度分布との比較 (アニオンと芳香環について)

4. まとめ

エネルギー分布と PDB 中の空間分布との比較を行い、これまであまり議論されてこなかった、アニオンと芳香環の相互作用について、芳香環の面に水平な方向の安定化領域が、PDB 中でも高頻度で分布していることが確認できた。

5. 今後の計画・展望

今後は、複素芳香環の相互作用エネルギーの計算を進めるとともに、相互作用エネルギーを Energy decomposition analysis (EDA) を用いてエネルギー物理的寄与毎に分割し、より詳細にエネルギーの空間分布を解析し、新規なドッキングスコアの開発につなげたい。

平成 26 年度 RICC 利用研究成果リスト

**【国際会議、学会などでの口頭発表】**

CBI 学会 2014 年大会フォーカストセッション「計算化学とデータベースの融合」

渡邊博文、佐藤朋広、本間光貴

”量子化学計算による相互作用エネルギーの空間分布と PDB 中リガンド原子の空間分布の解析”

2014 年 10 月 30 日タワーホール船堀