

Fragment-based drug design (FBDD)を指向した

新規分割法に基づく FMO 計算

(東大・生産研¹、みずほ情報総研²、立教大・理³、
 NEC ソフト⁴、神戸大院・シス情⁵、国立衛生研⁶)
 ○渡邊千鶴¹、福澤薫^{1,2}、沖山佳生¹、望月祐志^{1,3}、塚本貴志^{1,2}、
 山下勝美⁴、守田伸明⁴、田中成典⁵、中野達也^{1,6}

【序】

フラグメント分子軌道(FMO)法[1]は、乳癌など疾病と深く関わる核内受容体などの様々な生体高分子のリガンド結合メカニズムの説明に应用されてきた[2]。特に、FMO法ではフラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)解析により、タンパク質-リガンド間の分子間相互作用を、アミノ酸残基単位で明らかにしてきた。しかし、FMO法をFragment-based drug design(FBDD)へ応用するためには、リガンド結合メカニズムのより詳細な情報(リガンドをフラグメント分割したIFIE解析等)が必要である。本研究では、FMO法に高次の多体効果[3]を取り入れることにより、更に細かいフラグメント分割でも精度を落とすことのない、FBDDを指向した新規フラグメント分割(主鎖-側鎖分割、リガンド分割)法に基づくFMO計算を行った。

【理論】

多体効果(三体項)を取り入れた生体高分子の総エネルギーを以下の式で定義する。

$$E = \sum_I E'_I + \sum_{I>J} \Delta \tilde{E}_{IJ} + \sum_{I>J>K} \Delta \tilde{E}_{IJK}$$

ここで、I, J, Kはフラグメントの番号を表す。二体項、三体項まで計算するものをFM02、FM03計算と呼ぶ。今回、新規フラグメント分割方法として、図1(a)に示すようなタンパク質の主鎖-側鎖分割、(b)エストロゲン受容体(ER)-17β-estradiol(EST)複合体におけるリガンド分割について検討を行った。

【計算の詳細】

本研究では、ABINIT-MPを用いてFMO計算を行った[4, 5]。ERの50残基モデルを用いて、ER-EST複合体の主鎖-側鎖分割、およびリガンド分割した場合のFM02, FM03計算

(HF/ST0-3G, HF/6-31G, MP2/6-31G)を行い、IFIE解析を行った。FM02, FM03計算(HF/ST0-3G)については、精度検証のためConventional計算(HF/ST0-3G)も行った。

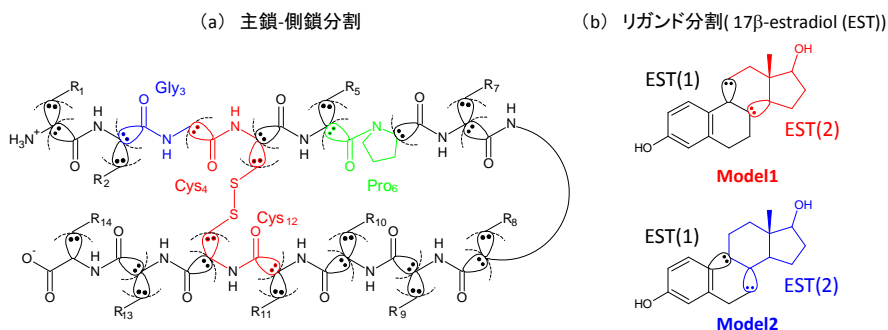


図1:新規フラグメント分割方法。(a)主鎖-側鎖分割、(b)リガンド分割。

【結果と考察】

表 1 に ER-EST 複合体の主鎖分割、主鎖-側鎖分割、リガンド分割(有・無) の場合の FM02, FM03 計算と Conventional 計算の Total energy (HF/STO-3G) の差を示す。主鎖-側鎖分割の場合、FM02 に比べて FM03 計算は、計算時間は約 4 倍かかるが、Conventional 計算との Total energy の差は約 1/6400 以下 (-6360kcal/mol → 1kcal/mol) となる。そして、主鎖-側鎖分割の FM03 計算と、従来の主鎖分割の FM02 計算と比べると、計算時間は約 2.5 倍かかるが、Conventional 計算との Total energy の差は約 1/14 以下 (-14kcal/mol → 1kcal/mol) となる。さらにリガンド分割の有無による Total energy の差も FM02 から FM03 計算にすることによって減少することが確認でき、この傾向は 6-31G 基底でより顕著である。以上より、FM0 法に三体項の効果を取り入れることによって、従来よりも、さらに細かいフラグメント分割が可能となった。

表 1 : ER-EST 複合体の Total energy

フラグメント分割方法		° Difference of Total energy (kcal/mol)		Total time (sec) (16cores, Np=4)	
タンパク質	リガンド	FM02	FM03	FM02	FM03
°主鎖分割	リガンド分割無し	-13.500	-2.388	11226.4	30118.2
	Model1	-14.171	-2.572	9651.5	26962.5
	Model2	-14.757	-2.665	9664.3	21406.2
°主鎖-側鎖分割	リガンド分割無し	-6355.658	1.276	8004.1	32740.1
	Model1	-6356.343	1.102	6730.0	28537.8
	Model2	-6356.922	1.027	7012.0	28931.9

° Divided at CA atoms.

° Divided at CA and CB atoms.

° Compared with the conventional calculation (E=-14168503.164kcal/mol).

*HF/STO-3G, without ESP approximation.

次に、ER-EST 複合体における主鎖-側鎖分割、およびリガンド分割(Model1) した場合の IFIE 解析を行った(図 2)。フラグメント EST(1) は Glu353, Arg394, Phe404 の側鎖、Thr347 の主鎖、EST(2) は His524 の側鎖と引力相互作用する。このようなフラグメント分割により、精度を落とすことなくリガンドの部分構造とアミノ酸残基との相互作用を詳細に解析することが可能となった。

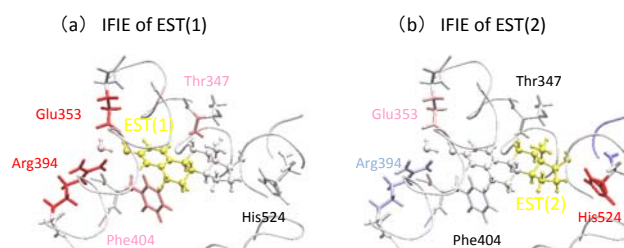


図 2 : ER-EST 複合体の IFIE (FM03-MP2/6-31G)

【謝辞】

本研究は、文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトにおいて実施された。

【参考文献】

- [1] K. Kitaura et al. Chem. Phys. Lett. 312 (1999) 319.
- [2] K. Fukuzawa et al. J. Phys. Chem. B 110 (2006) 16102.
- [3] D.G. Fedorov et al. J. Chem. Phys. 120 (2004) 6832.
- [4] T. Nakano et al. Chem. Phys. Lett. 351 (2002) 475.
- [5] http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/dl/index.php?pScdownload_2