

4C16

フレキシブルモデルを用いた分子ドッキング法の開発

(金沢大学理工研究域) ○齋藤大明, 川口一朋, 長尾秀実

Development of molecular docking method with flexible ligand model

(Institute of Science and Engineering, Kanazawa University) ○Hiroaki Saito, Kazutomo

Kawaguchi, Hidemi Nagao

【序】新規薬剤の開発のためには、タンパク質の機能を阻害/活性化する基質（薬剤）分子や結合サイトの同定、複合体構造の詳細が必須であり、これらを高速・高精度に予測・解析するための理論的手法の開発が切望されている。

コンピュータを用いた薬剤スクリーニングや複合体構造の予測法にドッキングシミュレーションがある。ドッキングシミュレーションは、創薬開発コストを効率化・迅速化させるための基盤技術として用いられて久しいが、未だこれら技術による新規薬剤の開発・実用化には至っていない現状にある。これは、タンパク質-基質間の親和性評価のためのスコア関数が、計算速度の制限から単純化されていることや、基質とタンパク質を剛体として取り扱っていることが原因の一つである[1]。このことから分子間相互作用の高精度化や溶媒和効果の導入、分子会合過程における構造変化を導入した新規計算手法の開発・適用が精度向上のための具体的課題となる。本研究ではフレキシブルリガンドモデルを用いた分子ドッキングの手法開発と適用例について報告する。

【方法・計算モデル】分子ドッキング計算は、①. 分子座標・計算パラメータの用意, ②. 結合ポケットの探索, ③. 計算グリットの用意, ④. ドッキング&配座最適化, ⑤. スコア関数評価&ランキングの手順で行う。具体的には、①始めに基質-レセプターの分子構造ファイル(PDB ファイル)を用意し、各々の原子にスコア関数計算のための力場パラメータを適用する。力場パラメータには Generalized Amber Force Field (GAFF) [2]を用い、原子の部分電荷は AM1 法を用いて RESP 電荷を適用する。②その後レセプター表面に sphere クラスタを発生させ、基質結合のための結合ポケットの探索を行う[3]。③では結合ポケット周辺に基質配座探索のためのボックスを配置し、その中にスコア関数（基質-レセプター相互作用計算）評価のための格子点を作成する。スコア関数は以下に示す Amber 分子間相互作用関数を用いた:

$$\Delta G_{bind} = \sum_i^{lig} \sum_j^{rec} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + 332.0 \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right],$$

ここで、 r は原子間距離、 A, B, q は各原子の vdW, 電荷パラメータである。本研究ではレセプターは剛体として取り扱うことから、各格子点にレセプター原子からの相互作用の総和 (vdW 相互作用・静電ポテンシャル) をあらかじめ計算しておくことで、スコア関数評価の高速化を図る。④では結合サイトへの基質のドッキングと基質配座の最適化を行う。基質配座の最適化には Simplex 法[4]を用いた。スコア関数を最適化関数とし、分子の平均・回転に加えて、分子内の 2 面角を最適化変数とすることで結合ポケット内における最適な分子配



図 1. Structure of the L-Arabinose-Binding Protein (left) and L-Arabinose (right).

向・配座を見いだす。⑤最後に手順③で見つけた全ての結合サイトに対して基質配座の最適化を実行し、評価されたスコア関数値を用いてランク付けを行う。

本研究では基質-リガンドモデルとして L-Arabinose (PDB ID: 1ABE)を用いた (図 1)。L-Arabinose は基質の結合構造が X 線構造解析ですでに知られているモデルである。ドッキング計算では基質-タンパクの複合体構造から基質を抜き出し、前述の計算手順を適用し予測された基質配座と正解の構造配座の比較を行う。構造比較は、結晶の基質座標を *reference* にした根平均自乗変位(RMSD)計算によって評価する。

【結果】ドッキングによって予測された全ての基質配座の結合エネルギー (スコア関数値) を RMSD 値に対してプロットした結果を図 2 に示す。図 2 に示される様に RMSD の値が小さくなるに従って結合エネルギーが低くなる結果が得られ、用いた手法の有効性が示された。図 3 に最も結合エネルギーが低かった時のドッキング構造を示す。この時の RMSD 値は ~ 0.3 Å 程度であり、結晶で解かれた基質配座とほぼ一致する結果を示した。詳細は当日報告する。

【参考文献】

- [1] Moitessier, N., Englebienne, P., Lee, D., Lawandi, J., & Corbeil, C. R. (2008), *British journal of pharmacology*, 153 Suppl 1, S7–26.
- [2] Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J. W., Kollman, P. A., & Case, D. A. (2004), *J. Comp. Chem.*, 25(9), 1157–1174.
- [3] Shoichet, B. K., Kuntz, I. D., & Bodian, D. L. (1992). *J. Comp. Chem.*, 13(3), 380–397.
- [4] Nelder, J.A. and Mead, R. (1965), *Computer Journal* 7: 308.

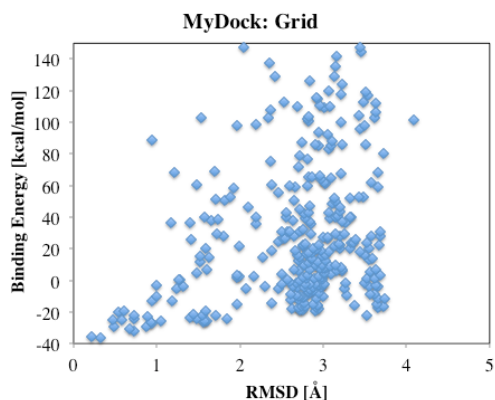


図 2: RMSD 値に対する結合エネルギー

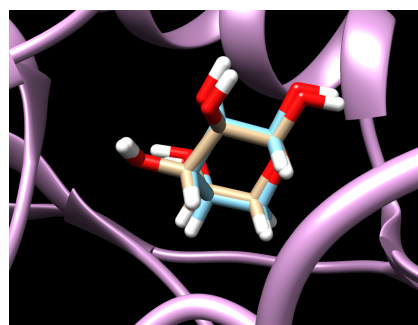


図 3: ドッキングによって予測された基質配座 (シアン: ドッキング構造, ベージュ: 結晶構造)