

3G17

フラグメント分子軌道法による病原性蛋白質と 宿主因子との相互作用解析

(¹ 阪大院薬, ² 阪大微研, ³ 阪大院情報) ○川下理日人^{1,2}、田雨時³、高木達也^{1,2}

Interaction analysis between pathogenic protein and its host factor by Fragment Molecular Orbital method

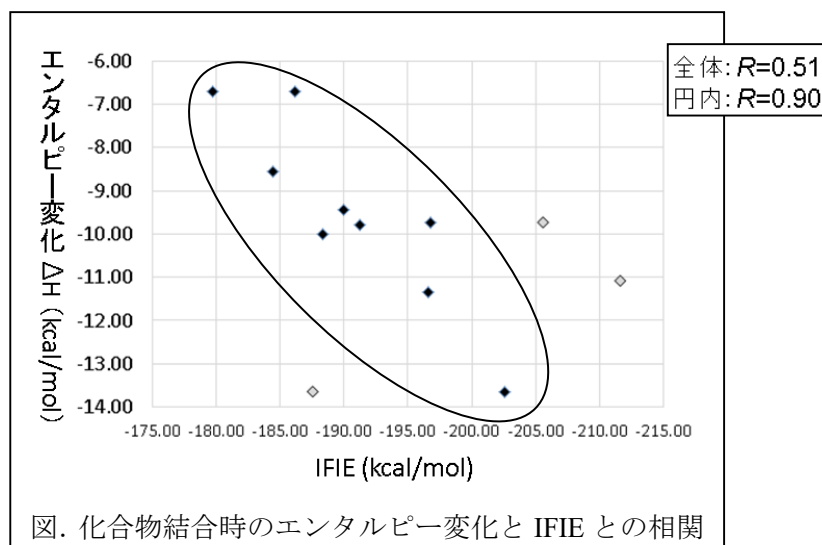
(¹ Pharm. Sci., Osaka Univ., ²RIMD, Osaka Univ., ³ Inform. Sci., Osaka Univ.)
○Norihiro Kawashita^{1,2}, Yu-Shi Tian³, Tatsuya Takagi^{1,2}

【序】フラグメント分子軌道 (Fragment Molecular Orbital: FMO) 法は分子をアミノ酸残基単位のフラグメントに分割することで、その計算速度を向上させると共に、蛋白質-リガンド間の IFIE (Inter-Fragment Interaction Energy) も計算可能となるため、その創薬研究における有用性が期待されている。¹⁾ しかし、現実的な創薬研究へ利用するためには、活性値をはじめとした創薬研究に重要な実験結果との間にどの程度の相関が得られるかを精査し、その情報を考慮して構造展開などを行う必要がある。

そこで今回の検討では、その一環としてクローン病に関与する接着侵入性大腸菌 (AIEC)²⁾ や尿路病原性大腸菌 (UPEC) の細胞接着因子³⁾ である細胞間接着因子である FimH とマンノース誘導体との共結晶構造 (12 種類) を用いて FMO 計算を行い、蛋白質-リガンド間の IFIE (Inter-Fragment Interaction Energy) とそのエンタルピー変化にどの程度の相関があるかを考察した。FimH は宿主細胞中のマンノースと相互作用することにより細胞接着を進行させるため、マンノース誘導体がこれらによる感染のよい阻害剤となる。^{4,5)} そこで、これら誘導体において良い相関が得られれば、さらに強力な阻害剤の設計につながる情報が得られるものと期待される。

【方法】Wallens らの文献⁴⁾ 中で報告されている FimH とマンノース誘導体との共結晶構造 (12 個) を Protein Data Bank (PDB) から入手し、MOE (CCG 社) を用いて水素付加、電荷付加、一部構造修正を行った。複合体中で一部切断されているジスルフィド結合については全て再形成して計算を行った。さらに本複合体では、蛋白質とリガンドを介して水 1 分子が存在したため、これを含めることとした。以上のように構築した複合体構造を用いて FMO 計算を行った。計算ソフトとして ABINIT-MP6.0+、計算理論および基底関数として MP2/6-31g*、計算資源として理化学研究所計算科学機構の京 (36 ノード) を利用した。計算値との相関を取るための実験値として、Wallens らによるエンタルピー、エントロピー、自由エネルギーの測定結果⁴⁾ を利用した。

【結果・考察】複合体 12 個におけるエンタルピー変化 ΔH と FMO 計算における IFIE 全体としての相関は $R=0.51$ とそれほど高い値ではなかった (図)。しかしながら、図中の円内にある 9 複合体のみで再度相関を計算すると、 $R=0.90$ まで上昇した。



この原因は構造の若干な差による影響と考えたため、計算に用いた構造を RMSD によりクラスタリングしたところ、円外の構造については他と比較して構造のずれが大きく、これにより IFIE の計算に影響することが示唆された。それゆえ、より良い相関を得るためには可能な限り近縁の構造を用いて計算することが重要である。

さらに、本結果とエントロピー—エンタルピー補償則⁶⁾を用いてエンタルピー、エントロピーの予測式を作成し、ここから阻害活性との関連性が深い自由エネルギーの予測を行ったところ、予測値と実測値との誤差を表す RMSE (Root Mean Square Error) が 0.44 という結果を示した。本検討ではモデル構築に利用した複合体が少ないため、今後さらなる検討の余地があるものの、FMO 計算で得られた IFIE による自由エネルギー予測への第一歩に繋がるものと考えている。

<謝辞>

本研究は、「京」産業利用枠「HPCI を活用した FMO 創薬プラットフォームの構築 (課題番号 hp150160)」による『京』を利用した結果であるとともに、FMOdd (FMO drug design consortium) の活動の一環によるものである。

<参考文献>

- 1) Kitaura, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **312**, 319–324 (1999).
- 2) Smith E. J. *et al.*, *Future Microbiol.*, **10**, 1289–1300, (2013).
- 3) Connell I., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **93**, 9827–9832, (1996).
- 4) Wallens A., *et al.*, *Biochemistry*, **51**, 4790–4799, (2012).
- 5) Brument S. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **56**, 5395–5406, (2013).
- 6) Leffer J. E., *J. Org. Chem.*, **20**, 1202–1231, (1955).