

分子シミュレーションを用いたシトクロムP450 (CYP) に対する薬物代謝部位予測

理研・生命機能科学研究センター

○齋藤大明, 大塚教雄, 沖本憲明, 泰地真弘人

Prediction of sites of drug metabolism by cytochrome P450 by molecular simulation

○Hiroaki Saito, Takao Otsuka, Noriaki Okimoto, Makoto Taiji
RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

【Abstract】 We present a molecular simulation based method to predict sites of metabolism (SOMs) of compounds metabolized by Cytochrome P450s (CYPs). In this method, a new score function composed of accessibility and reactivity of compounds is defined. The accessibility scores for the sites (atoms) of compounds are evaluated by ensemble docking simulation, and the activation energies of the sites (atoms) of compounds estimated from the SAMRTcyp software were used as reactivity scores. In this study, the top three ranked atoms by the score function are defined as possible SOMs for each compound, and the success rates of SOM prediction of the test set compounds for CYP1A2 and CYP3A4 were 94% and 86%, respectively.

【序】 薬物の代謝部位予測は、代謝プロセスにおける分子機構の解明が重要である。特に薬物の代謝酵素（シトクロム P450, CYP）の活性部位への結合性（アクセシビリティ）と代謝反応性（リアクティビティ）の評価は、薬物の代謝部位予測の重要因子である。これら薬物の代謝因子の計算による評価と、これらを用いた代謝部位予測モデルの構築は、インシリコによる創薬支援のための重要課題である。

本研究では、分子シミュレーションを用いて薬物の代謝部位を予測する手法を開発し、その評価を行う。対象 CYP 種は CYP1A2 と CYP3A4 とし、各々の CYP で代謝される化合物セットを用いて代謝部位の予測能を評価する。

【方法】 本研究では、(1) CYP で代謝される化合物セットを用意し、(2) 化合物の CYP 活性部位への結合性（アクセシビリティ）を分子動力学（MD）シミュレーションと分子ドッキング計算を用いて評価する。(3) 化合物の代謝反応性（リアクティビティ）は量子化学ベースの手法により評価する。(4) これら計算によって評価した化合物の結合性と反応性の2つの因子を考慮したスコア関数を用いて化合物中の代謝部位を予測する。

CYP1A2 の X 線構造解析 (PDB ID: 2HI4) [1]からリガンド分子を取り除き、レセプターの周りに水分子を配置させて初期構造を作成した。定温・定圧の長時間 MD 計算を実行し、水溶液中の CYP 構造の多様なサンプリングし、これをドッキングのレセプター構造とした。ヘムの力場は Shahrokh 等が開発した Amber 力場を用い[2], 水分子のモデルは TIP3P を用いた。MD 計算には GROACS5.2.1 を用いた。CYP3A4 の PDB 構造は 1W0E を用い、同様の手順で MD 計算を実行した。化合物のアクセシビリティは、CYP の活性部位における化合物の結合ポーズのサンプリングから評価する。ドッ

キング計算は DOCK6.6 を用い、スコア関数は Grid-Score を用いた。化合物のリアクティビティは SMARTCyp で計算される化合物原子の活性化エネルギー値を用いて評価した[3]。

開発した代謝部位予測法の評価は用意した化合物セットの代謝部位の予測成功率によって評価する。本研究では CYP1A2 の場合に 42 化合物、CYP3A4 は 47 化合物用意した。

【結果・考察】表 1 に本手法を用いて評価された CYP1A2 (42 化合物) と CYP3A4 (47 化合物) で代謝される化合物セットの代謝部位予測の成功率の結果を示す。この表での Top2 及び Top3 予測率は、実験的に既知である代謝部位がスコア上位 2 および 3 位までに予測できた場合の平均正解率である。これらの結果が示すように、CYP1A2, CYP3A4 とともに Top3 までに 9 割程度の精度で化合物の代謝部位を予測する結果が示され、本手法が概ね適切な反応部位を予測できることを確認した。CYP3A4 と CYP1A2 の比較では、CYP3A4 の予測能が若干減少する結果が示された。これは CYP3A4 で代謝される化合物の構造が CYP1A2 に比べて非常に多様である事と、CYP3A4 の結合ポケットが CYP1A2 よりも十分に大きい事に起因すると考える。詳細は当日報告する。

表 1. 化合物セット(CYP1A2: 42 化合物, CYP3A4: 47 化合物)の代謝部位予測率

CYP 分子	Top1	Top2	Top3
CYP1A2	79 %	90 %	94 %
CYP3A4	52 %	85 %	86 %

【参考文献】

- [1] J. Biol. Chem., 282, 14348–14355(2007).
- [2] J. Comput. Chem. 33, 119-33, (2012).
- [3] J. Chem. Inf. Model., 52, 1698–1712, (2012).

謝辞

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の【創薬支援推進事業—創薬支援インフォマティクスシステム構築—】の支援によって行われた。