

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 生命分子システム基盤研究領域 制御分子設計研究チーム

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には、苦手とする標的タンパク質があったり、結合能の実測値との相関が悪いといった問題が存在する。そこで本申請では、これまでの古典力学的な計算に基づいたスコア関数に替え、より精度の高い量子力学に基づく計算によりスコア関数を構築し、これらの問題の改善を試みる。

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、分散力の記述や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 を使用する。

3. 結果

まず、昨年度までにおいて、(1)Hobza らの CCSD(T)/CBS レベルの高精度計算との比較により、DFT-D 法の一つである B97D/aug-cc-pVDZ レベルの計算が、計算コストが比較的小さいにも関わらず 1~2kcal/mol 程度の誤差に収まること明らかにし(2)相互作用を計算する際の網羅的な構造の作成 (polar, cation, anion, hydrophobic, aromatic)、(3) polar 及び、cation プローブと 12 種の非疎水アミノ酸(Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, His, Lys, Phe, Ser, Thr, Trp, Tyr)との相互作用エネルギー計算を行った。

本年度は、cation プローブの計算の一部及び、

hydrophobic プローブ、aromatic プローブ、anion プローブの計算を行った。

前年度までと合わせて polar (荒いメッシュ区切り)、cation, hydrophobic プローブに関しては、計算はほぼ終了し、aromatic プローブについては約 9 割の相互作用ペア、anion プローブについては、約 1 割の相互作用ペアの計算が終了した。anion プローブについては、1 割程度の配向で SCF 計算の収束性に問題があり、Gaussian の SCF オプションを適切に変更する必要があることが分かった。Figure 1, 2, 3 に Arg と cation プローブ、hydrophobic プローブ、aromatic プローブとの相互作用を示す。Cation プローブでは当然、反発を表す青い部分のみだが、hydrophobic プローブでは角度によって引力を示す赤い部分があり、aromatic プローブでは、cation- π 相互作用からくる引力部分を示す赤い部分が大きく広がっていることがわかる。

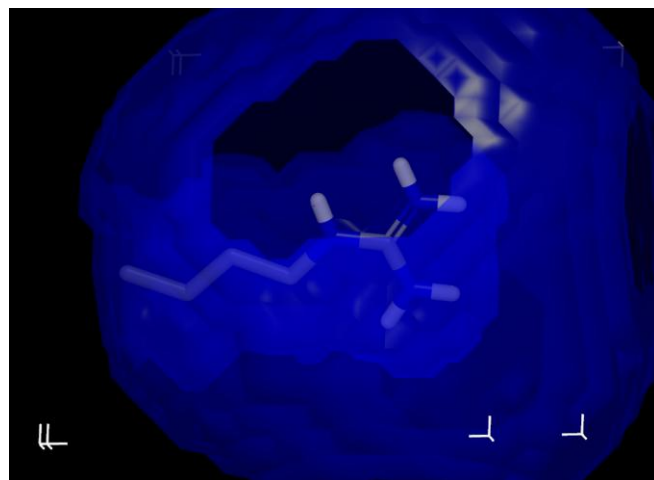


Figure 1. Arg と cation プローブとの相互作用

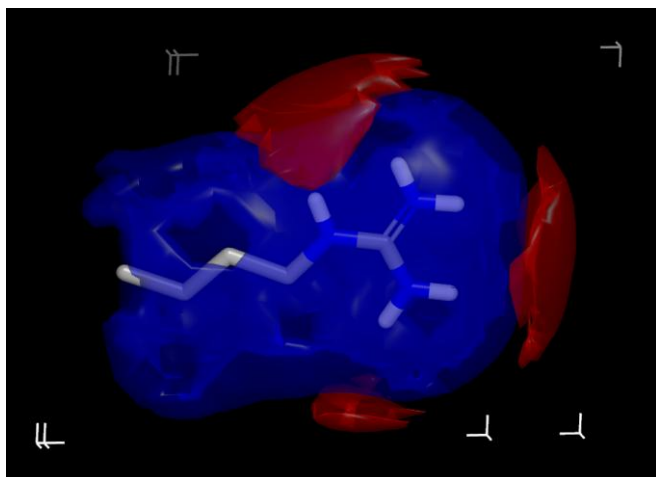


Figure 2. Arg と hydrophobic プローブとの相互作用

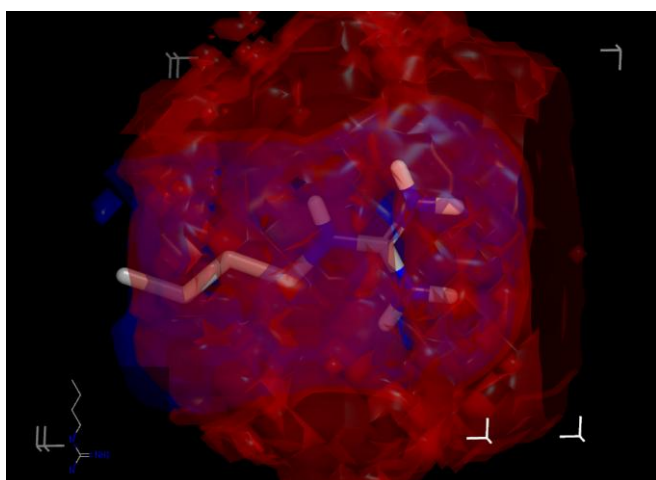


Figure 3. Arg と aromatic プローブとの相互作用

また、網羅的な計算で得られた相互作用エネルギーのデータは、データベースとして公開し、その解析についても論文発表する予定である。

4. まとめ

低コストで比較的計算精度の高い (CCSD/CBS と 1~2kcal/mol 程度の誤差) であり B97D/aug-cc-pVDZ レベルの量子化学計算により、5種類のプローブ分子と 12種類の非疎水アミノ酸について網羅的な位置配置により相互作用エネルギーの計算を行った。新規ドッキング関数の構築、に重要なデータを得ることができた。

5. 今後の計画・展望

aromatic 及び anion プローブについては、まだ計算が終了していない部分があるので、次年度も継続課題として、追加計算を行うことを希望する。polar プローブの配向については、研究の初期に構造を作成したため位置網羅性が他のプローブに比べて低いので、他のプローブの水準と合わせた追加計算を行いたい。

ここで得られたデータを基に相互作用エネルギーから作られたスコア関数を組み込んだドッキングプログラムを完成させ、検証計算を行うことでドッキングポーズの再現率やスクリーニング効率の向上を確認する。