



創薬における分子シミュレーション フラグメント分子軌道 (FMO) 法の創薬 における分子シミュレーションへの応用

研究・開発機関 : キッセイ薬品工業(株)
 利用施設 : (独)海洋研究開発機構 地球シミュレータ
 計算規模 : 計算速度 8.2Tflops (128 ノード)
 利用ソフトウェア : フラグメント分子軌道 (FMO) 法 ABINIT-MP

Before

●経験的パラメータを用いない第一原理分子軌道 (MO) 法は、高精度の計算が期待できますが、対象とする計算の系 (分子サイズ) が大きくなる程その計算時間は膨大になり、巨大分子であるタンパク質に対しては、計算は実質不可能でした。

After

○地球シミュレータとフラグメント分子軌道法 (FMO 法) を用いて計算精度は大きく落とさず、タンパク質の第一原理計算が可能となりました。

■背景と目的

一般に医薬品は標的タンパク質に結合する事によりその薬効 (効き目) を発現します。近年、タンパク質の発現・精製技術の進歩、ならびに X 線・NMR 等の構造解析技術の発達により、構造解析されるタンパク質の数が大変な勢いで増加しています。タンパク質の構造情報を基に医薬品化合物のデザインを行う手法は Structure Based Drug Design (SBDD) と呼ばれ、最近では創薬手法として定着しつつあります。

SBDD では、タンパク質と低分子化合物 (リガンド) 複合体構造解析を行い、その結果を基に新しい化合物群をデザインし活性評価を行い、得られた興味深い化合物に関してはさらにタンパク質との複合体構造解析を行います。この一連のサイクルを如何に効率良く回すかが、SBDD の成功の鍵を握っていますが、SBDD のサイクルにおいて、低分子化合物とタンパク質の相互作用情報は新しい化合物をデザインするための重要な情報です。



図1. 薬のタンパク質への結合

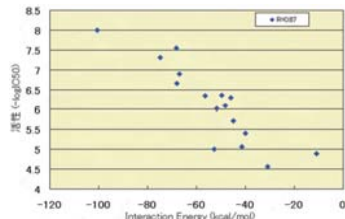


図2. FMO 計算で求めた相互作用エネルギーと生物活性の相関

最近では量子化学計算・構造解析等により、低分子とタンパク質の相互作用には古典的な水素結合・静電相互作用だけではなく、“弱い相互作用あるいは非古典的相互作用”も古典的相互作用と同様に重要な働きをしている事が明らかになり、ドラッグデザインにも応用されています。

低分子化合物とタンパク質の相互作用の解析には、フラグメント分子軌道法 (FMO 法) を用いました。フラグメント分子軌道法 (FMO 法) は、分子をフラグメントに分割し計算の高速化を図りつつ、かつフラグメント分割を工夫し、計算精度は大きく落とさず、タンパク質の第一原理計算を可能にした手法です。また FMO 法の特徴としてフラグメント間の相互作用エネルギーが計算できるので、例えばリガンドとタンパク質の相互作用エネルギーをアミノ酸単位で計算することが可能であるなど、分子設計には大変有用な手法です。

■利用成果

本研究ではタンパク質ーリガンド複合体に対して、FMO 法を真空中、水溶液中でそれぞれ計算しました。

真空中の計算では、活性と FMO で求めた相互作用エネルギーの間に良好な相関が見られ、FMO 法が SBDD の重要なツールになる事を示しました。

また、水溶液中でのタンパクとリガンドの相互作用を議論する場合、複合体の周囲 8Å に水を置いて計算する必要があることが分かりました。水溶液中の計算は地球シミュレータの豊富なメモリと高速計算があいまって、現実的な時間で達成されたものです。

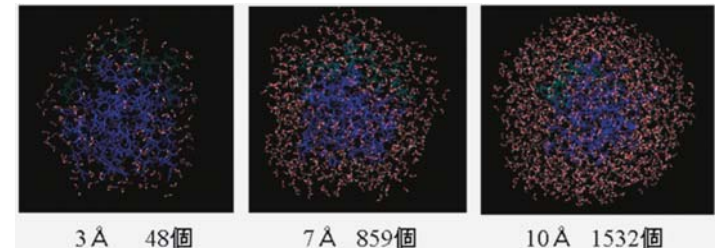


図3. SH3 タンパク質とペプチドリガンド複合体周囲の水の数

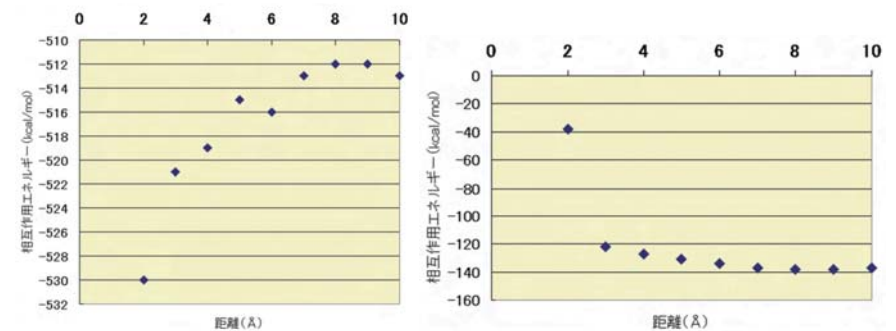


図4. SH3 タンパク質とペプチドリガンドの相互作用 (左) とペプチドリガンドと水との相互作用 (右)