

地球シミュレータ産業利用シンポジウム2010

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

小澤 基裕*¹、小沢 知永*¹、半田 千彰*¹、
辻 英一*¹、岡崎 浩輔*¹、
新宮 哲*²、数納 広哉*²、上原 均*²

*¹ キッセイ薬品工業株式会社 創薬研究部創薬基盤研究所

*² 独立行政法人海洋研究開発機構

背景

タンパク質 発現・精製・結晶化
技術の進化

放射光施設の利用
SPring-8

タンパク質低分子複合体構造の増加



医薬品の多くは生体内のタンパク質を標的としている
大型放射光施設により多くのタンパク質構造が明らかになった
タンパク質構造に基づき医薬品をデザインする手法は「Structure
Based Drug Design(SBDD)」と呼ばれ、有用な手法である

目的

ESを用いて以下の解析を実施する

- 量子化学計算（FMO法）によりタンパクとリガンドの相互作用を解析する
- 更に水分子を入れた系でのタンパクとリガンドの相互作用を解析する

医薬品の開発



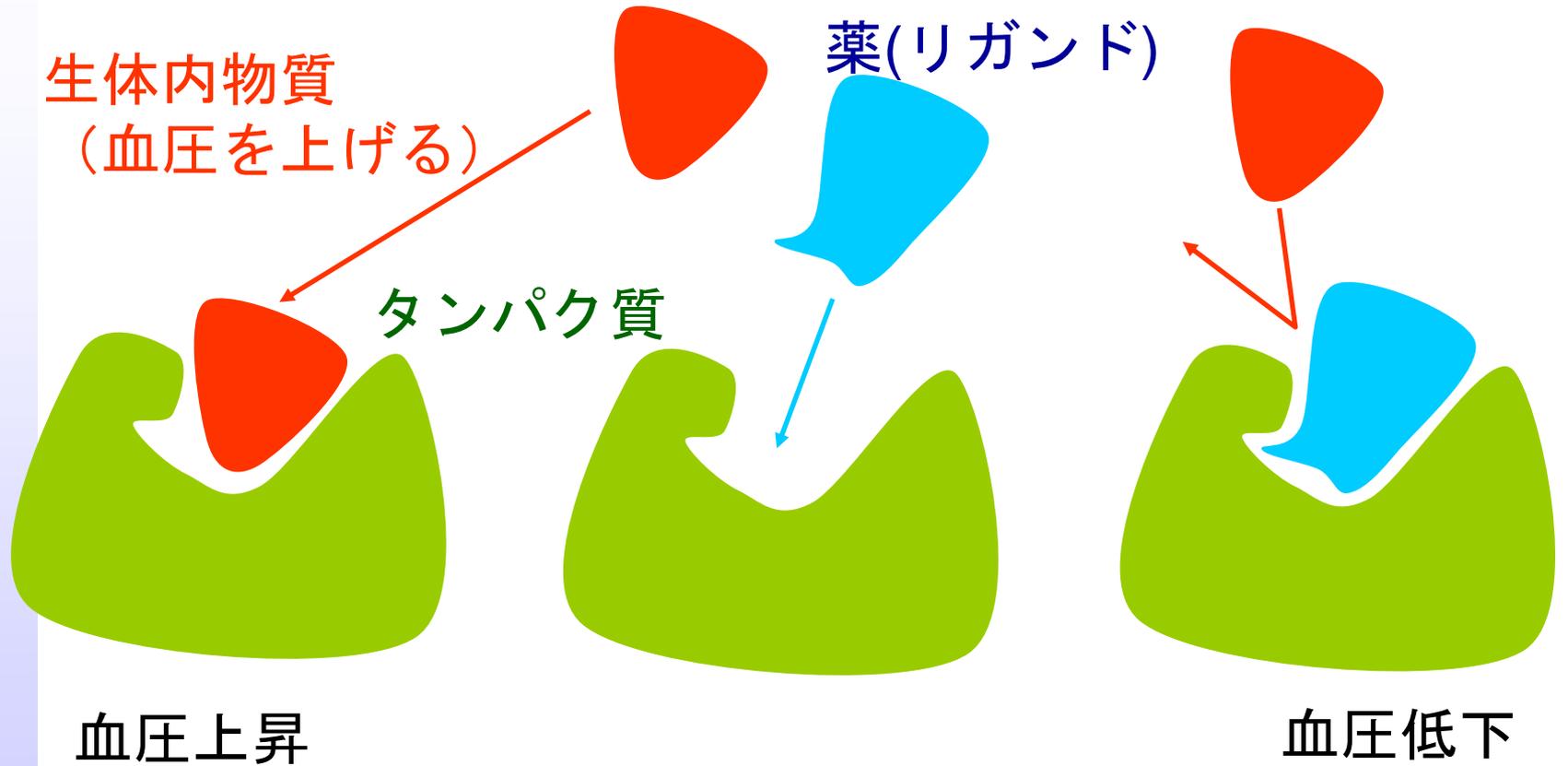
リード探索
薬の種（シード）を探す

リード最適化
シードを磨き上げる（薬効,安全性,体内動態）
トライ&エラー

1つの薬を出すのに21,677化合物の合成が必要

（国内製薬企業18社2003年～2007年累計 DATA BOOK 2009）

薬の効き方



タンパク質に相互作用しやすい化合物をデザインする

➡ 相互作用の強さを正確に評価する必要

FMO (フラグメント分子軌道法)

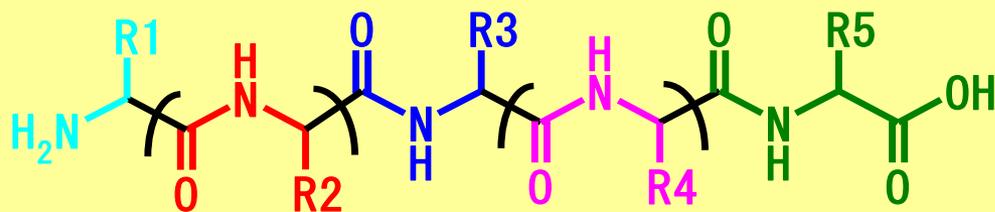
産総研(現 京大)の北浦らが提案

“高速” 全体を一度に扱う必要がない
フラグメント単位で並列処理が可能

“精度” 誤差は数kcal/mol以下
フラグメント間の相互作用解析が可能



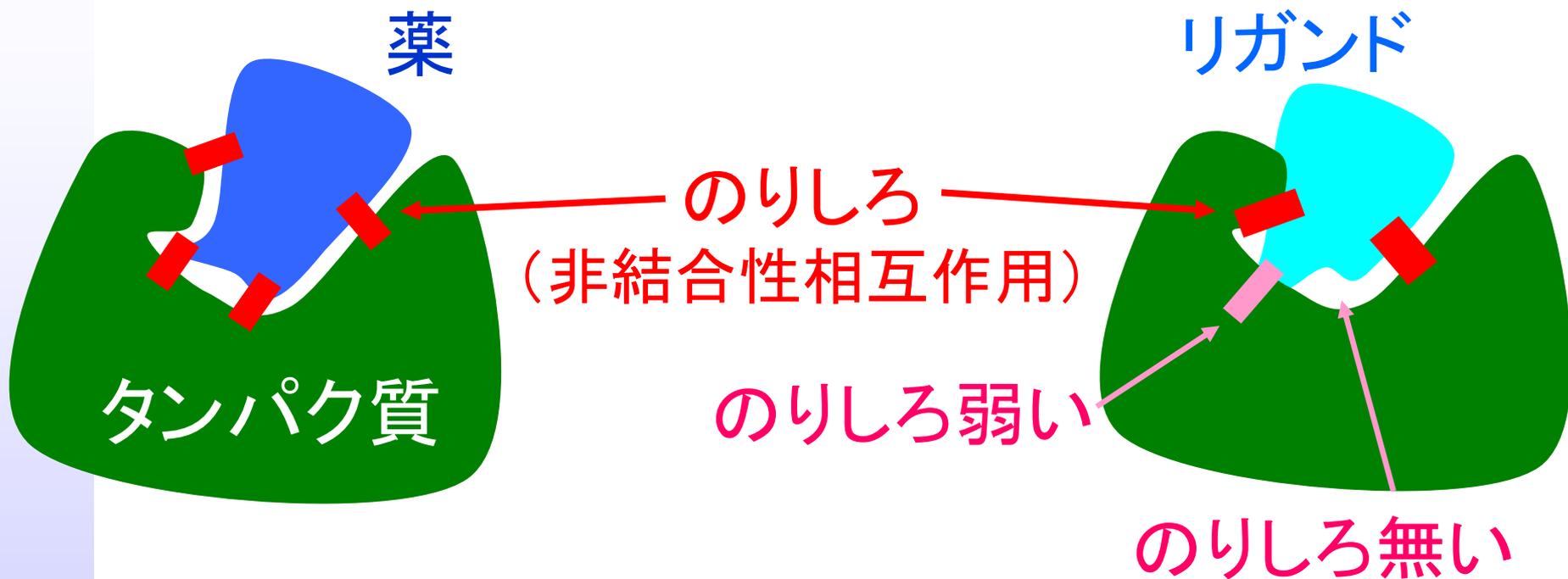
タンパク質とリガンドの相互作用解析が可能



$$E = \sum_{I>J} E_{IJ} - (N_f - 2) \sum_I E_I$$
$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{I>J} \rho_{IJ}(\mathbf{r}) - (N_f - 2) \sum_I \rho_I(\mathbf{r})$$

2004年文部科学省戦略的基盤ソフトウェアの開発シンポジウム資料を一部改変

活性（相互作用）の強さ



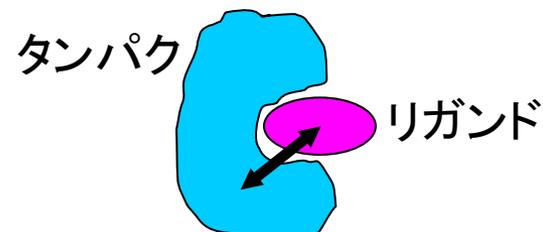
活性強い(タンパクに強く相互作用している)
＝標的タンパクとの相互作用強い
⇨薬の効き目も強い

地球シミュレータでの計算（H21年度）

- 計算 1

LCK-ligand複合体の真空計算

大きな系（基底関数）の計算



- 計算 2

LCK-ligandのドッキングモード選択

計算の本数が必要な計算

- 計算 3

SH3ドメインの動的相互作用解析

計算の本数が必要な計算

地球シミュレータでの計算

ESでの代表的な系の実行情報

	利用ノード	原子数	軌道数	計算時間(分)
計算 1 (6-31G*)	40	4,427	37,840	243
計算 2 (6-31G)	16	4,434	24,526	150
計算 3 (6-31G)	16	3,692	20,505	52

FMO計算ソフト : ABINIT-MP

計算 1 : LCK(酵素)_真空中

タンパク-リガンド間の相互作用エネルギーを計算し阻害活性値との相関を調べた(H20年度、旧ES)
基底関数6-31G*で再計算した(H21年度、ES)

相互作用エネルギーの計算条件

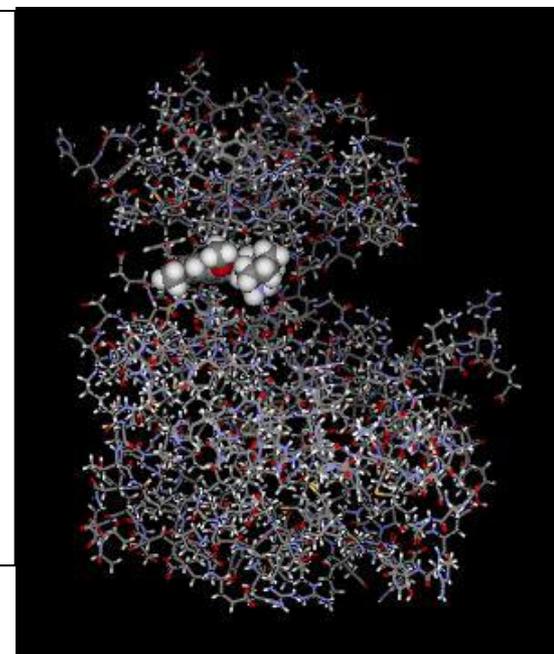
ES40ノード

MP2/6-31G*

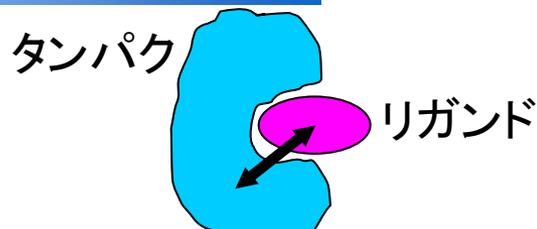
LCK-ligand複合体 (in-house X線解析)

16座標

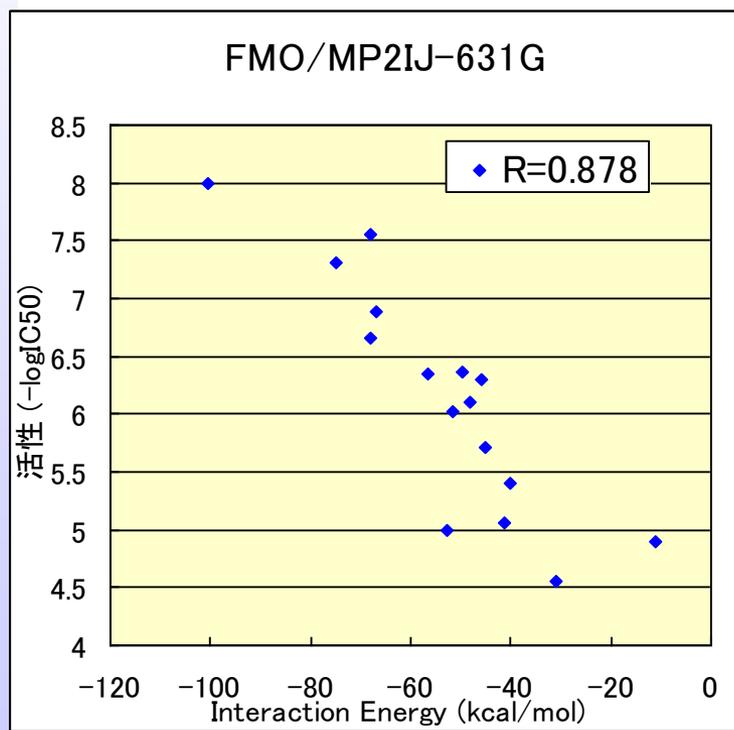
約4,500原子 (271アミノ酸+リガンド)



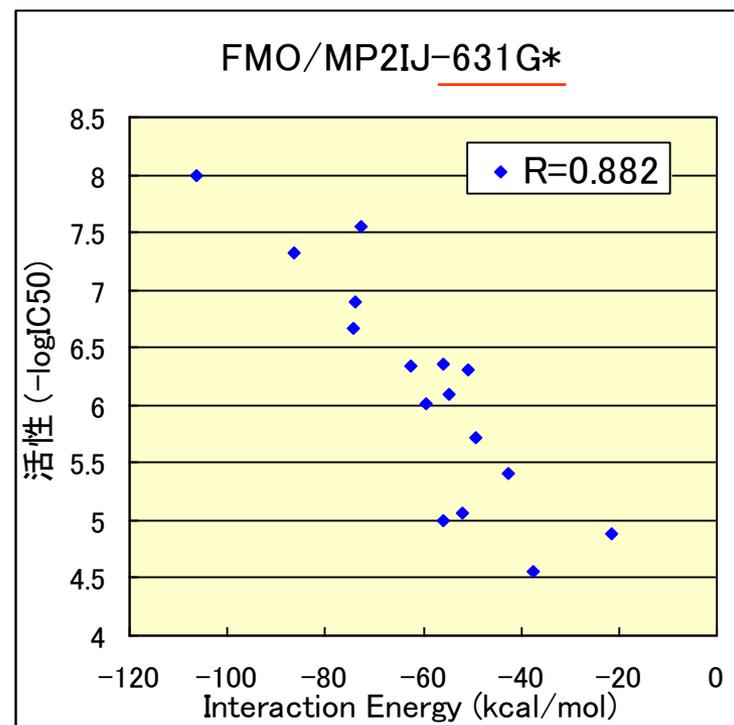
相互作用エネルギーと活性との相関



旧ES(16ノード) 1130ノード時間



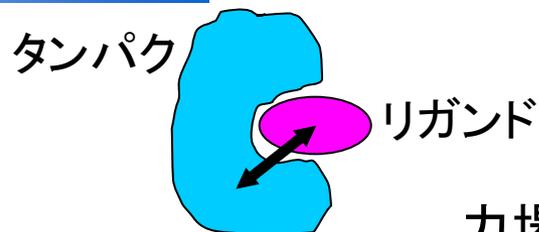
ES(40ノード) 2920ノード時間



確度の高い相関結果が得られた

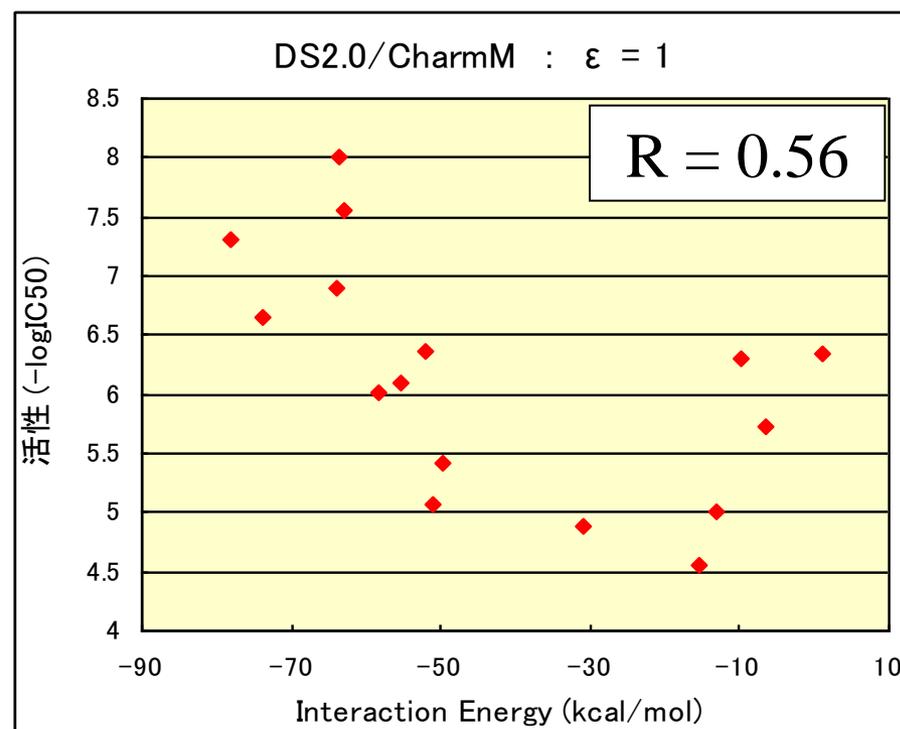
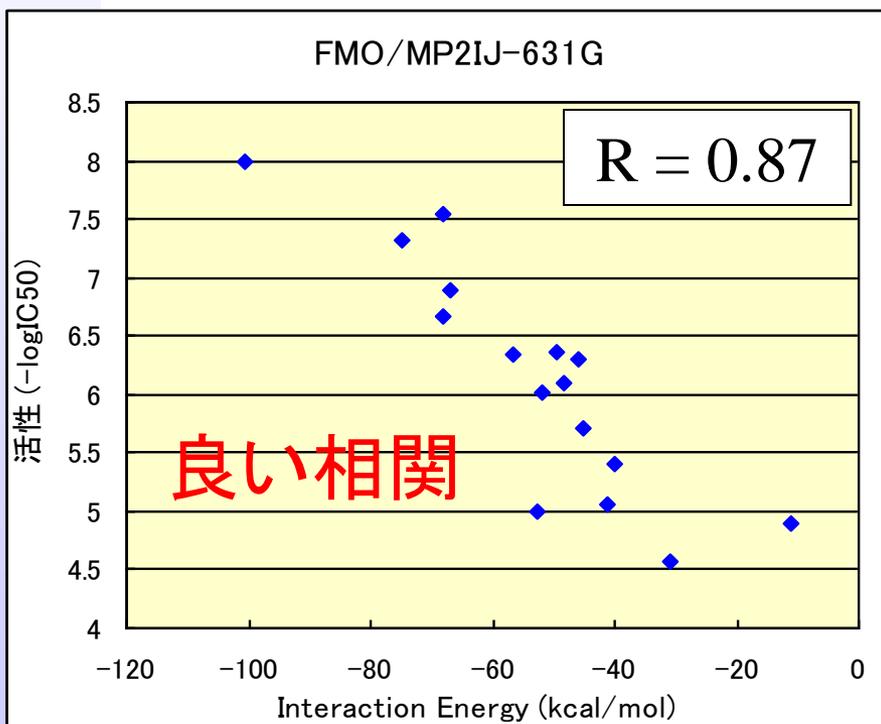
相互作用エネルギーと活性との相関

LCKとリガンドとの
相互作用



旧ESでのFMO計算

力場計算(社内)

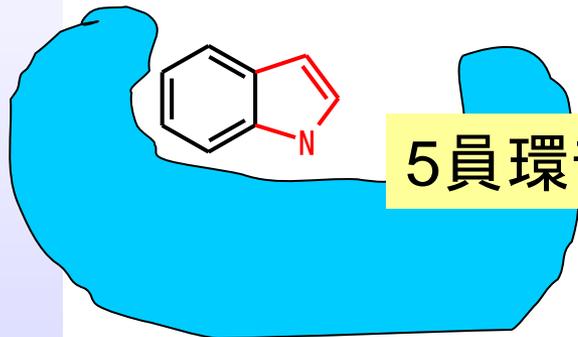


短時間で(ESの恩恵)、良い相関(FMOの恩恵)

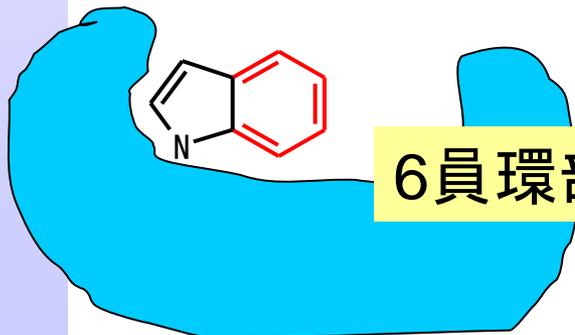
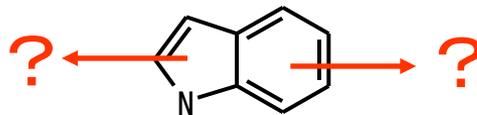
計算 2 : ドッキングモード選択

ドラッグデザインの方法性が決まる

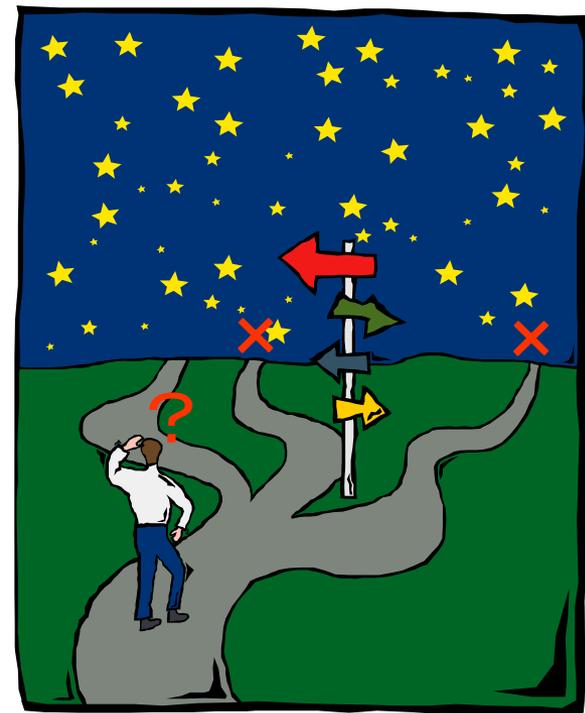
間違ったモードは間違ったデザインを引き起こす



5員環部位をデザイン?



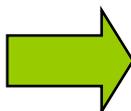
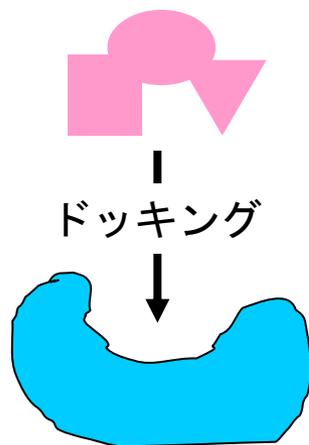
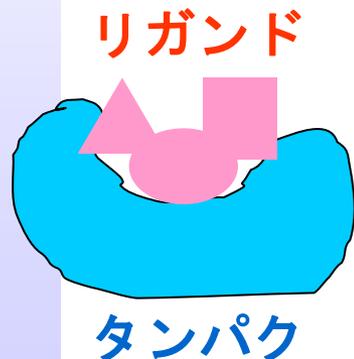
6員環部位をデザイン?



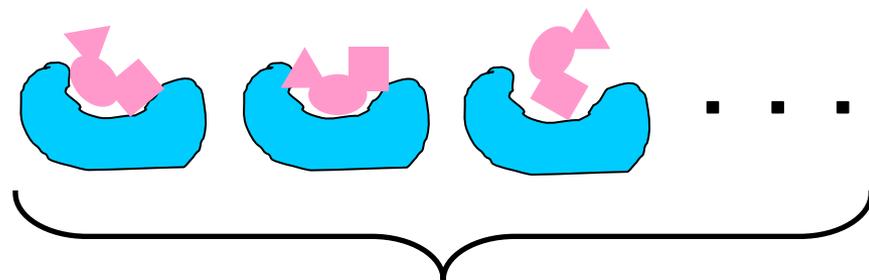
ドッキングモード選択

FMOで多数のドッキングモードから正解を選択する

正解
(X線解析座標)



ドッキングモード



FMOで相互作用計算

正解のモードを選択できるか

計算手順

LCK-リガンドのドッキングモード作成

- 8リガンドをドッキング : CDocker(DiscoveryStudio)
- 各リガンドで上位モデル複数を選択
- リガンド, アミノ酸側鎖をCHARMmで構造最適化

得られたドッキングモードの相互作用エネルギー計算

- ES-FMO/MP2IJ/6-31G (1座標: 2.5時間 / 16node)
- CHARMm (DiscoveryStudio)

相互作用エネルギーでドッキングモードを評価

ドッキングモード選択結果

エネルギー値トップモードと正解との一致

ドッキングモード数	力場 ($\epsilon=1$)	FMO
リガンドA	5	○
リガンドB	5	×
リガンドC	5	×
リガンドD	5	○
リガンドF	5	○
リガンドG	5	×
リガンドE	4	○
リガンドH	6	○

CL基含有化合物

アミノ基含有化合物

選択率	全化合物	FMO:5/8	MM:5/8
	中性化合物	FMO:5/6	MM:3/6

ドッキングモード選択のまとめ

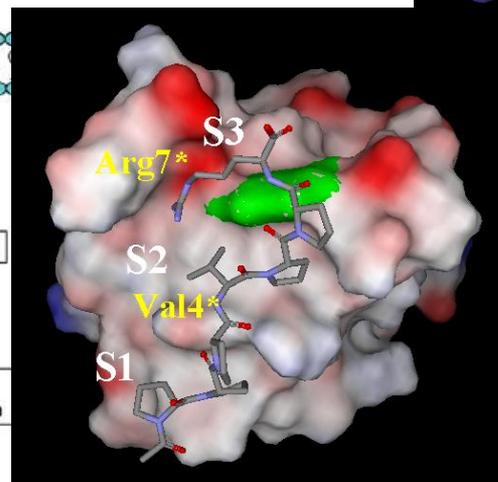
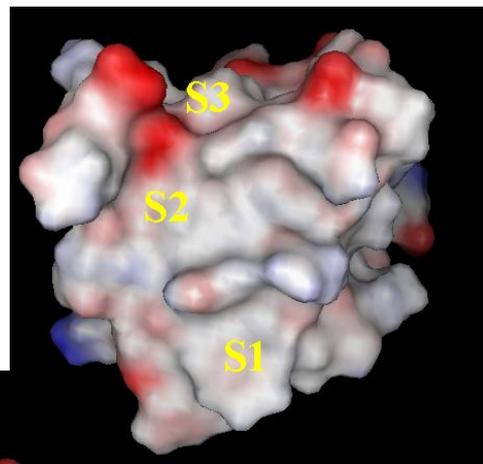
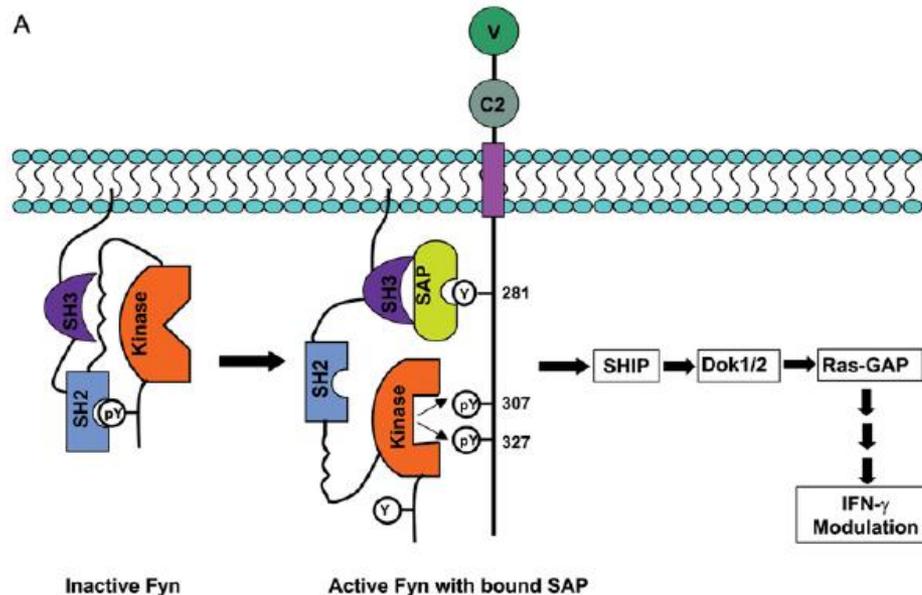
- 選択率だけみればFMO,MM同等
FMO : 説明が出来る
MM : 理由が不明
- 極性基の影響が大きい
- 水の影響を考慮した検討が必要
(計算量増大)

計算3：SH3ドメインの動的相互作用解析

- ESの高速性を活かし、タンパク質とリガンドの相互作用の時間変化を調べる
- 古典MDにより発生したトラジェクトリーを抽出し量子力学計算（FMO）を実行
- 協働的な相互作用の存在を示唆した

SH3ドメイン（アミノ酸約60）

- 大きなタンパク質の部分構造（ドメイン）
- タンパク質同士の結合に関与
- 5-10のアミノ酸を認識して結合



作業仮説

SH3認識ペプチド（リガンド）

Ala2*-Pro3*-Ser4*-Ile5*-Asp6*-Arg7*-Ser8*-Thr9*-Lys10*-Pro11*

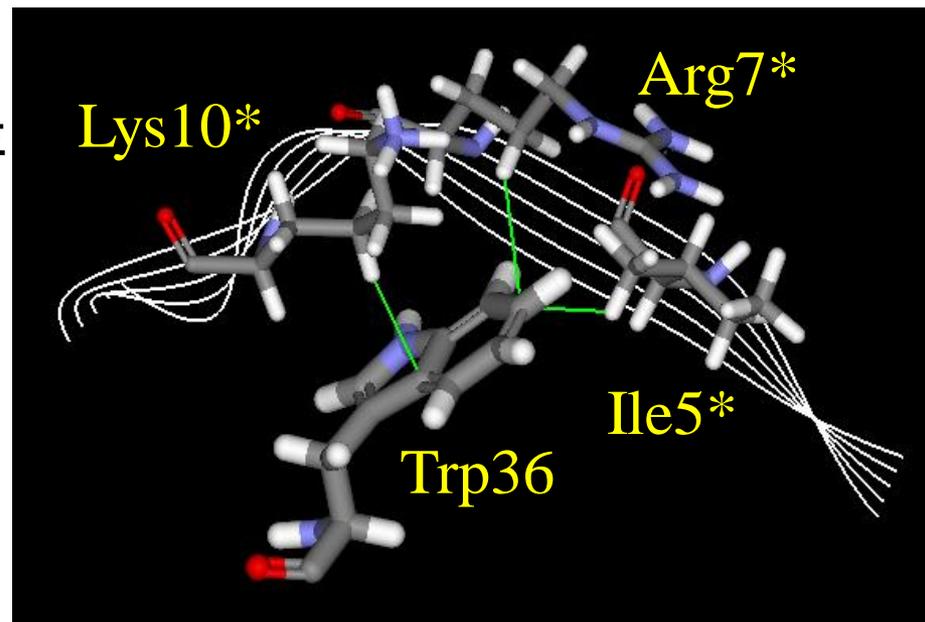
SH3タンパク

Trp36はSH3ファミリー内で保存

Trp36Ala ⇒ 活性消失

認識ペプチド

Ile5*Ala ⇒ 活性1/10



Trp36(保存アミノ酸)を囲むように、ペプチドが結合している
⇒ Trp36との相互作用の変化を注目

Ile5*→Ala5*の活性低下の原因をMD、FMOにより解析

計算手順

CHARMmで周期的境界条件下、10.5nsのMDを実行

トラジェクトリーを抽出

9.5nsまでは1ns毎、最後は100ps毎

得られたトラジェクトリーから、複合体＋周囲8Åの水を抽出しFMO/MP2/6-31Gの計算(ES)

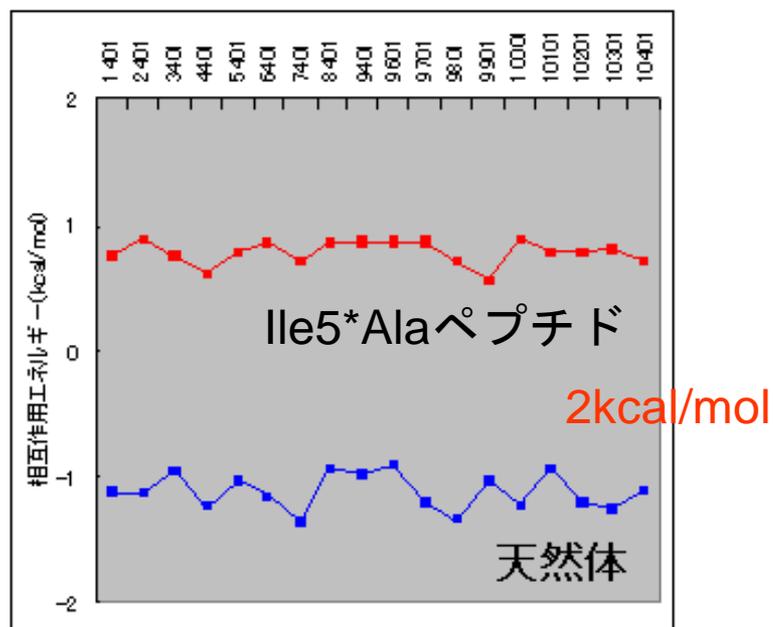
相互作用はペプチドとタンパクを計算(水は含まず)

→ 電荷は水の影響が入っている

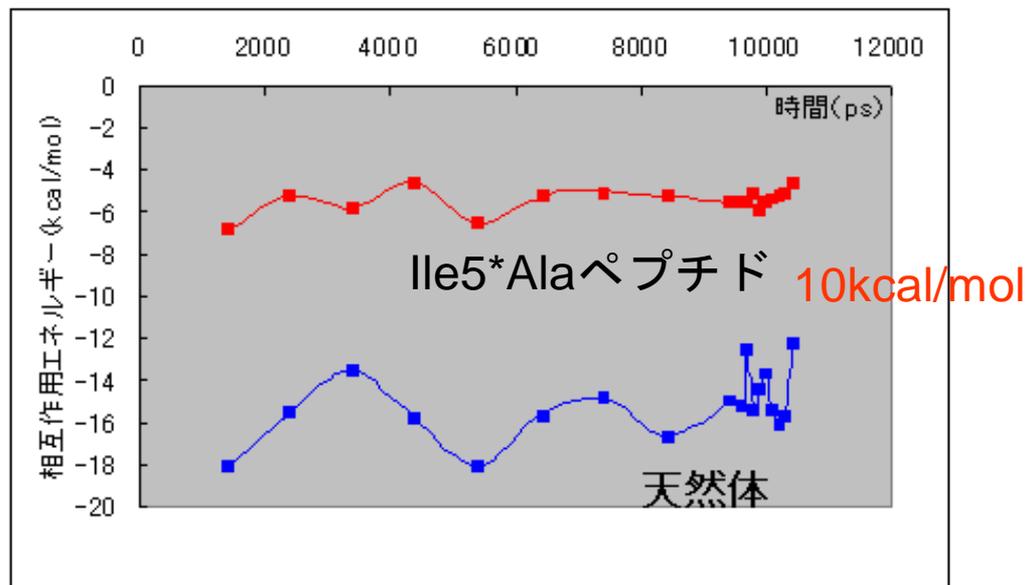
相互作用の変化

Ala2*-Pro3*-Ser4*-Ile5*-Asp6*-Arg7*-Ser8*-Thr9*-Lys10*-Pro11*

Ile5*AlaとTrp36の相互作用エネルギー



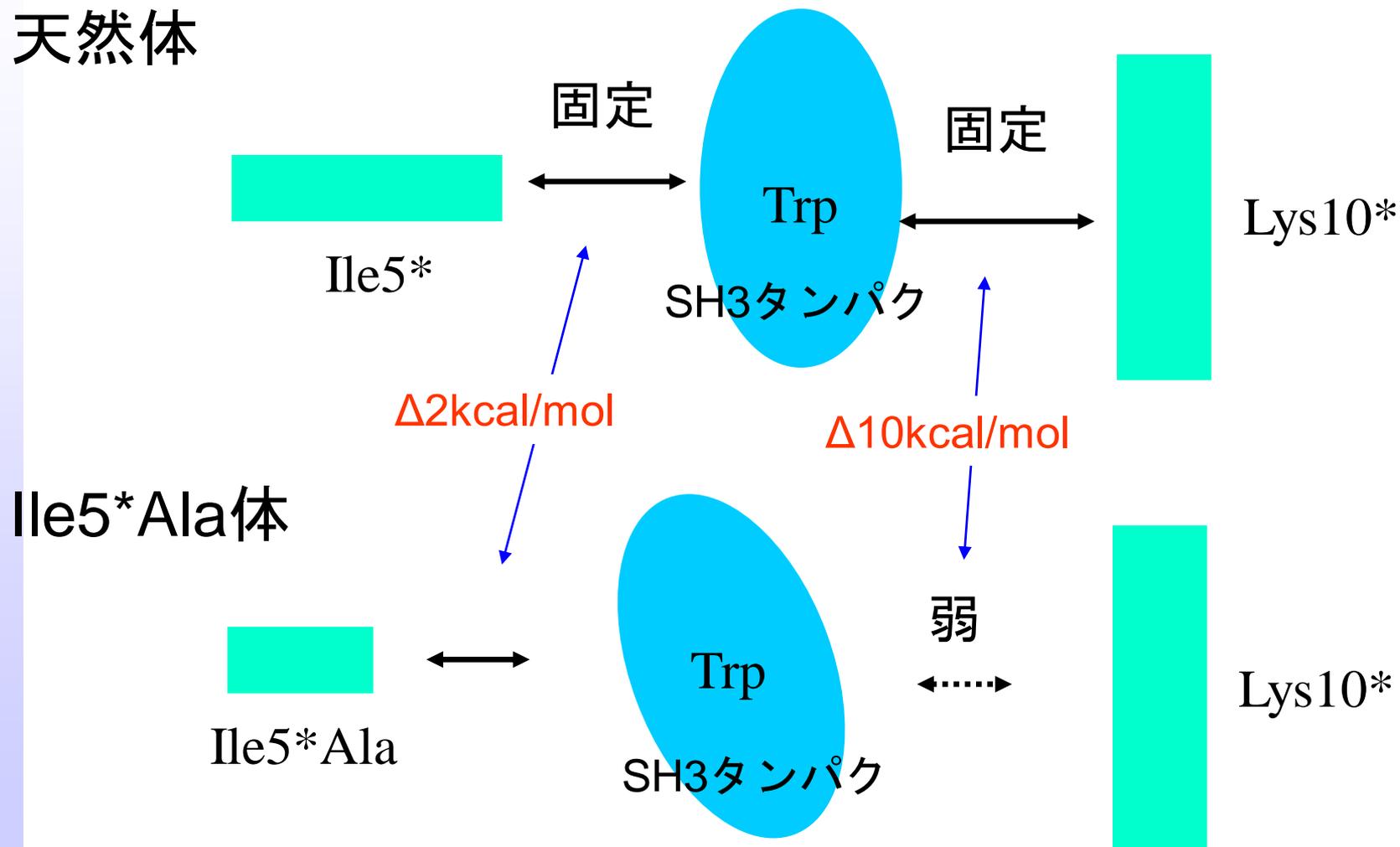
Lys10*とTrp36の相互作用エネルギー



Ile5*Alaの変異がLys10*の相互作用を変える

相互作用変化のイメージ図

天然体



計算3のまとめ

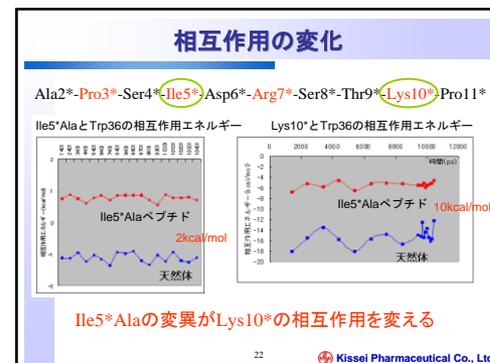
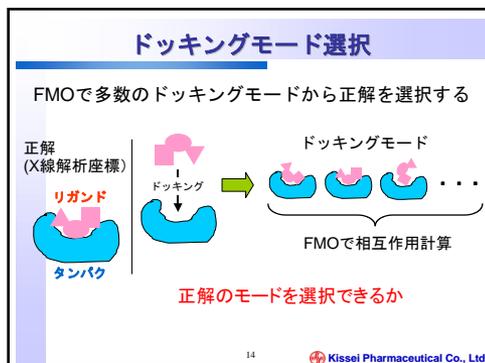
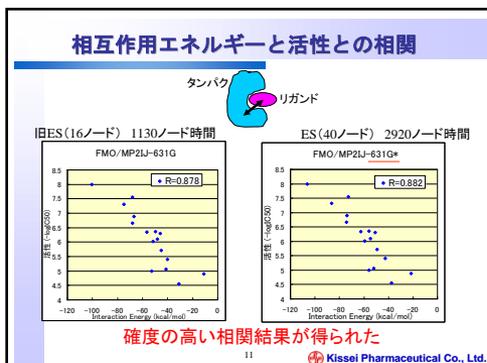
- 水を入れた系で（アミノ酸71、水1105個、4415原子）16ノード約1時間で終了した
- ローカルな環境に注目し協働的な相互作用の存在を示唆できた

総括（成果）

1. タンパク-リガンド相互作用エネルギーと阻害活性との良い相関が非常に短時間で得られた（計算1）
2. ドッキングモード選択（計算2）
真空中の条件では合理的な結果が得られた
3. SH3ドメインの動的相互作用解析（計算3）
協働的な相互作用の存在を示唆できた

大規模計算機は必要

ESジョブ投入数200以上



ES
 計算 1 80時間
 計算 2 100時間
 計算 3 100時間

自社(20CPU)見積
 ×
 100日～
 100日～ (×かも)

実際の創薬現場で求められるスピード

謝辞

本研究を実施するにあたり、多くの方からのご指導ご協力を頂きましたことに感謝いたします

国立医薬食品衛生研究所

中野 達也 先生

NECソフト株式会社

山下 勝美 氏

地球シミュレータセンターの皆様