

創薬における計算生命科学 量子化学計算を中心に

日本大学松戸歯学部

福澤 薫

～医療・創薬における計算生命科学～

【11】製薬におけるビッグデータおよびその解析(12月16日)

【12】タンパク質の量子化学計算創薬における計算生命科学:分子動力学計算を中心に(1月13日)

【13】タンパク質の量子化学計算創薬における計算生命科学:量子化学計算を中心に(1月20日)

【14】医療におけるビッグデータ(1月27日)

【15】医療における計算生命科学:不整脈における心臓興奮伝播現象を中心に(2月3日)

講義内容

タンパク質の量子化学計算(11月18日)

- 計算構造生物学と**フラグメント分子軌道(FMO)法**
- 核内受容体と転写制御のメカニズム
- インフルエンザの感染・防御のメカニズム

創薬における計算生命科学:量子化学計算を中心に(1月20日)

- インシリコ創薬におけるFMO計算
- タンパク質ーリガンド結合性の評価
 - ① エストロゲン受容体
 - ② インフルエンザウイルスノイラミニダーゼ
 - ③ セリン・スレオニンキナーゼPIM1
- FMO法を用いた構造の精密化

医薬品開発においてFMO量子化学計算が目指すもの

応用のイメージ: 医薬品の開発プロセスの短縮



◎リード探索

薬の種となる化合物(リード化合物)を探す。

◎リード最適化

リード化合物を元に、薬効、安全性、体内動態が最適となる化合物をトライ&エラーでデザインする。

一つの薬を出すのに約2万化合物の合成が必要

FMO-IFIE解析から得られる詳細な分子間相互作用情報を用いることで、より短時間でより高活性な医薬品候補化合物の分子設計を可能にする。

がん、感染症、神経疾患等の治療薬の開発へ

インシリコ創薬におけるFMO計算

目的 結合性の予測とファーマコフォア解析

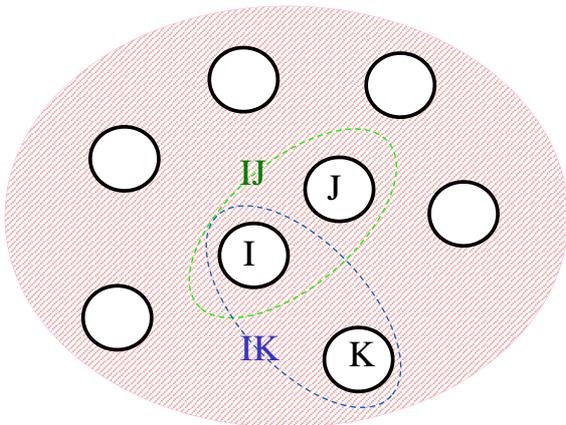
- Structure Based Drug Design (SBDD)への量子化学計算の適用
※SBDD: リガンドと標的タンパク質との立体構造および相互作用を考慮した論理的創薬手法
- タンパク質と化学物質の結合様式を理解すること
- タンパク質と化学物質の結合性を予測すること

FMO計算の特徴

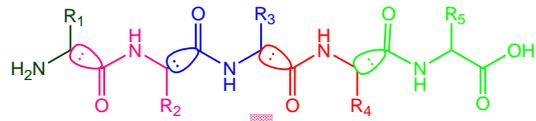
- タンパク質-リガンド系全体の量子化学(電子状態)計算を高速・高精度に実現
- エネルギー指標による、リガンド-残基間の相互作用の定量的評価
 - ⇒ 水素結合、弱い分子間力(CH/ π , π/π など)
 - ⇒ 電荷移動(CT)
 - ⇒ 官能基単位、主鎖/側鎖ごとの評価が可能
- 電子密度解析
- 分子軌道(フロンティア軌道)解析

フラグメント分子軌道(FMO)法とエネルギー解析

◇北浦らが提案: *CPL* 313 (1999) 701



分子をフラグメントに分割



フラグメントモノマー、ダイマー、
トリマー、...の電子状態から全体を構築

原子数Nにほぼ比例する計算量で、
数 kcal/mol 以内の全エネルギー誤差で、
生体高分子の電子状態や相互作用を計算

全エネルギー(FMO2): モノマーおよびダイマーのエネルギーから算出

$$E = \sum_I E'_I + \sum_{I>J} \Delta\tilde{E}_{IJ} \quad \text{IFIE解析の基本式}$$

フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE):

$$\Delta\tilde{E}_{IJ} = (E'_{IJ} - E'_I - E'_J) + \text{Tr}(\Delta\mathbf{P}^{IJ}\mathbf{V}^{IJ})$$

$$E'_I = E_I - \text{Tr}(\mathbf{P}^I\mathbf{V}^I) \quad E'_{IJ} = E_{IJ} - \text{Tr}(\mathbf{P}^{IJ}\mathbf{V}^{IJ})$$

分子内・分子間の相互作用を
定量的に解析できる

FMO法と相互作用解析

フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)

フラグメント単位の二体の相互作用解析

受容体-リガンド、DNA、タンパク-タンパク等の相互作用に広く利用

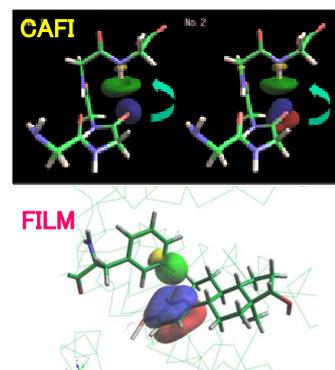
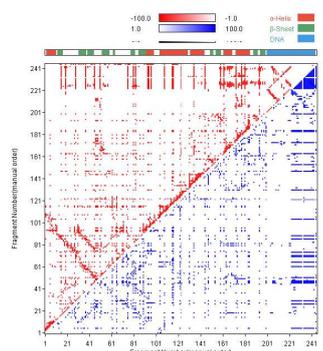
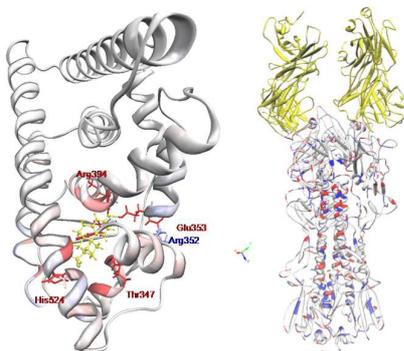
- ◆ 立体表示、2次元マップ(IFIE map)
- ◆ エネルギー成分分割法 PIEDA

$$E^{\text{FMO2}} = \sum_{I>J} E_{IJ} - (N-2) \sum_I E_I = \sum_I E'_I + \sum_{I>J} \Delta\tilde{E}_{IJ}$$

軌道相互作用解析

- ◆ CAFI(電荷移動・分極相互作用)、FILM(分散相互作用(CH/π, π/π))

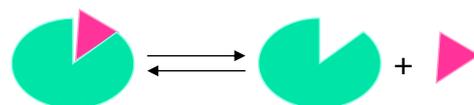
IFIEよりも詳細な、軌道レベルの相互作用解析



タンパク質-リガンド結合性の評価と相互作用解析

(1) リガンド結合エネルギー

$$\Delta E_{bind} = E_{complex} - (E_{receptor} + E_{ligand})$$



結合定数(実験値)と結合自由エネルギー(計算値)との関係

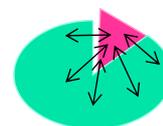
$$\Delta G_{bind} = -RT \ln K_d = -2.303RT \log K_d$$

$$K_d = \frac{[\text{タンパク質}][\text{リガンド}]}{[\text{タンパク質-リガンド複合体}]}$$

(2) フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)解析

➤ 複合体の一点計算のみから、ER-リガンドの相互作用を解析

$$\Delta E_{bind} \approx \sum_{K=1}^N \Delta \tilde{E}_{IK} \quad I = \text{ligand}$$



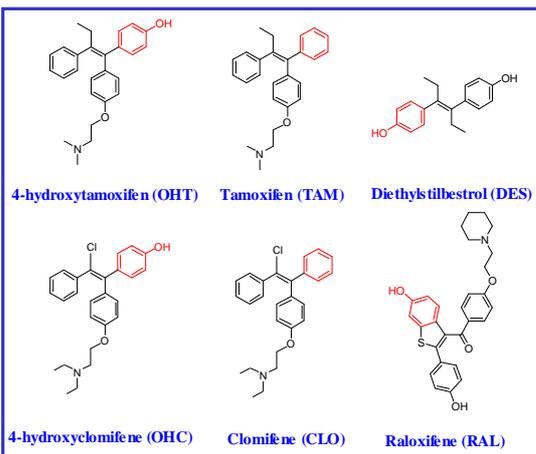
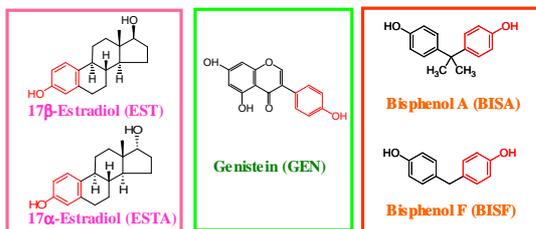
➤ 個別のIFIE値はリガンドと各アミノ酸残基との相互作用を表す
⇒ 残基単位での相互作用解析が可能

※フラグメント分割はアミノ酸残基単位

事例1: エストロゲン受容体とリガンドの相互作用

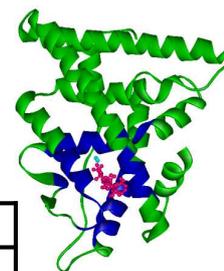
- エストロゲン様化合物と受容体との結合親和性予測
- リガンド-アミノ酸間相互作用の解析

内因性エストロゲン、植物エストロゲン、医薬品、工業化学物質



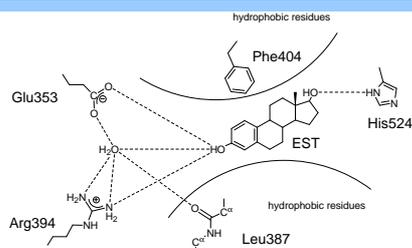
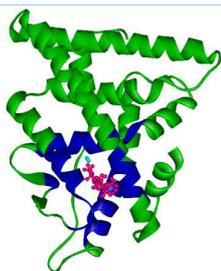
結合実験値

Ligand	RBA
17β-Estradiol	100*
17α-Estradiol	7
Diethylstilbestrol	236 *
Raloxifene	69 *
4-Hydroxytamoxifen	257*
Tamoxifen	4
Genistein	4
Coumestrol	20
Daidzein	0.1



量子化学計算により、ERとリガンド化合物の結合性を明らかにする

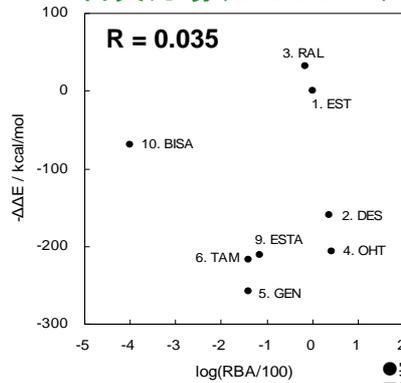
エストロゲン受容体のリガンド結合予測



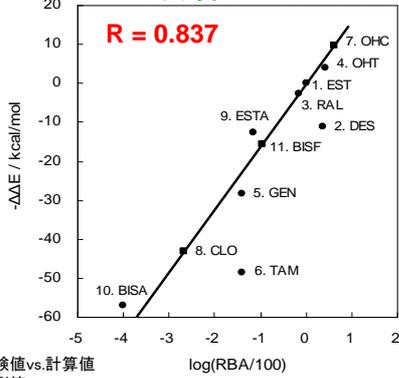
Fukuzawa et al.,
Pure Appl. Chem. 75, 2405 (2003).
J. Comput. Chem. 26, 1 (2005).

※ ERは50残基にモデル化

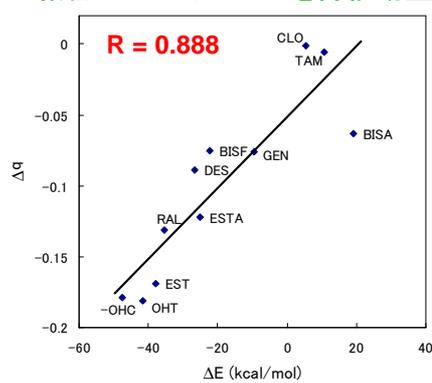
古典力場 (CHARMM)



FMO計算 (HF/STO-3G)



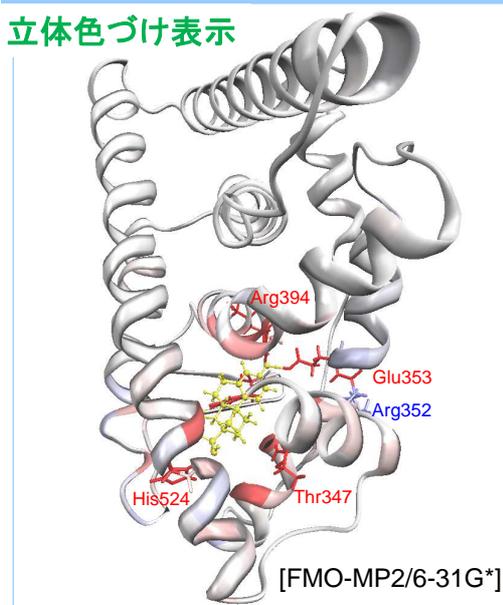
結合エネルギー vs 電荷移動量



- ERからリガンドへの電荷移動が起こる(殆どはGlu353からの供給)
- 電荷移動量が大きいかほど結合エネルギーも大きい

各アミノ酸残基とリガンドとの相互作用(IFIE)

立体色づけ表示

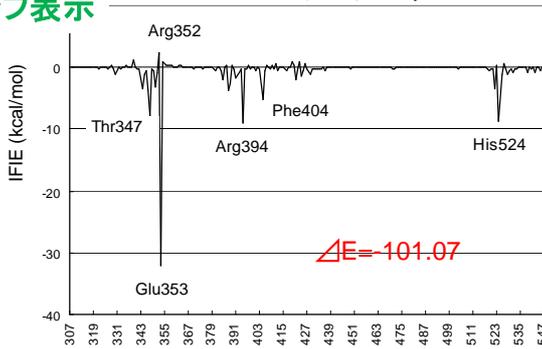


-5 █ █ +5kcal/mol

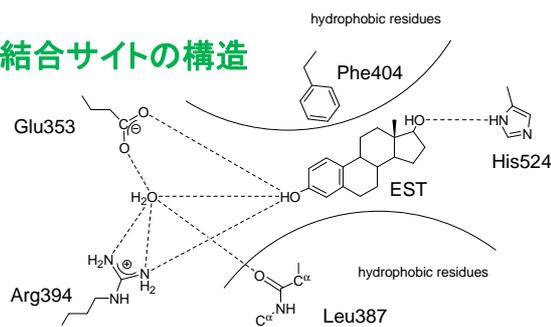
黄色のリガンド分子に対して安定化・不安定化

グラフ表示

Fukuzawa et al., (2006) J. Phys. Chem. B, 110, 16102.



リガンド結合サイトの構造



- 水素結合ネットワークを形成する極性・荷電アミノ酸残基と強く相互作用する
- ER-ligand相互作用はリガンド周辺に局在化
- 全ての残基に対するIFIEを足し合わせるとリガンド結合エネルギー(ΔE)が計算できる

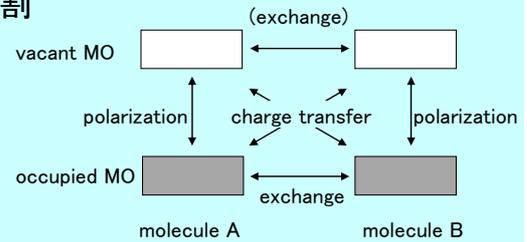
PIEDA による相互作用エネルギーの成分分割

PIEDAとは

- 北浦－諸熊のエネルギー分割法をFMOに適用し、相互作用を各成分(静電相互作用、交換反発、電荷移動、分散力)に分解して解析する手法

フラグメント間相互作用エネルギー ΔE (IFIE) の分割

- 静電相互作用エネルギー ΔE_{es}
- 交換反発エネルギー ΔE_{ex}
- 電荷移動相互作用エネルギー ΔE_{ct}
- 分散力(=相関エネルギーと仮定) ΔE_{di}



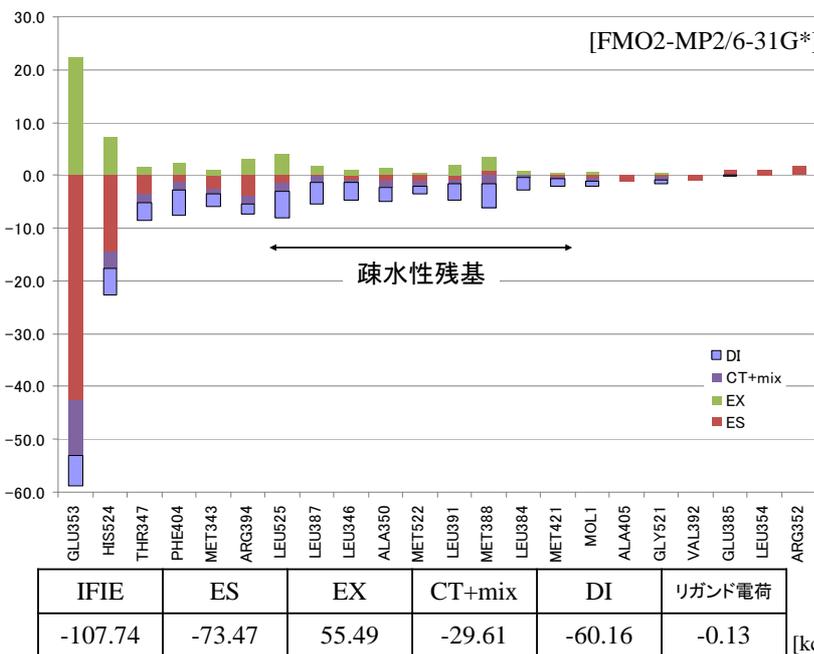
- GAMESSプログラムでは利用可能(D.G.Fedorov, et al., JCC, 28 (2006) 222)
- 市原氏らによる創薬への適用事例 (O.Ichihara, et al., Mol. Inf., 30 (2011) 298.)
- タンパク質と医薬品候補化合物との相互作用をデザインする際に有効。
⇒ 相互作用の「性質」を理解して論理的な創薬に結びつける

MIZUHO/BioStation に実装されている。

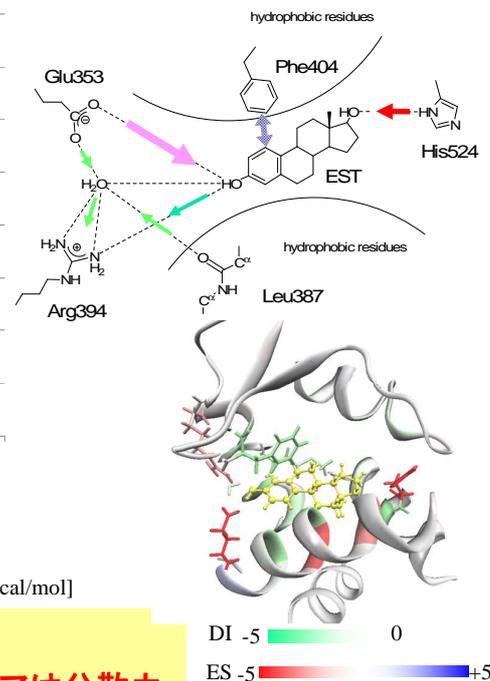
PIEDAによるER-リガンド相互作用の成分分割

PIEDA: Pair Interaction Energy Decomposition Analysis (Fedorov, et al., JCC. 2006.)

ΔE (IFIE) = ΔE_{es} + ΔE_{ex} + ΔE_{ct} + ΔE_{di} ; IFIEを各エネルギー成分に分割

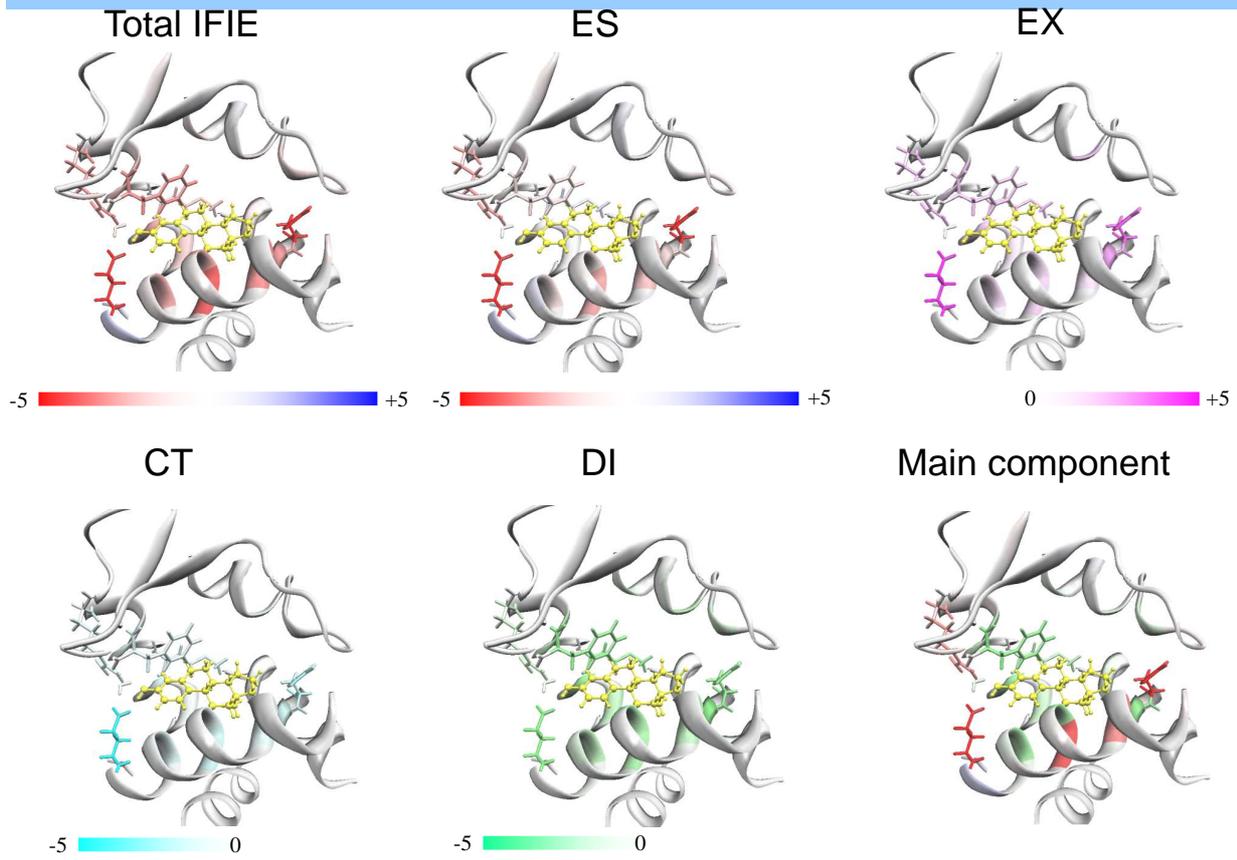


【みずほ版BioStationを利用】

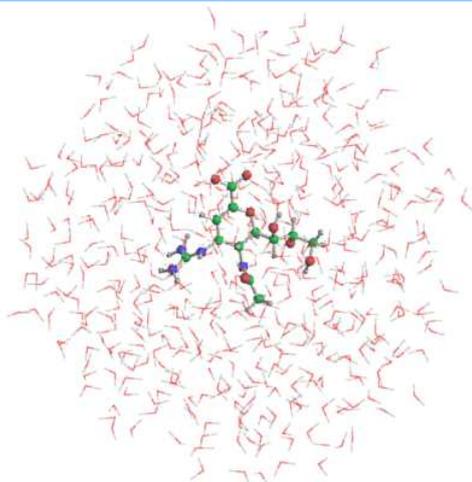


ES項、DI項が同程度、CT項の寄与も大きい
⇒ 水素結合ネットワークは静電力+電荷移動、疎水性コアは分散力

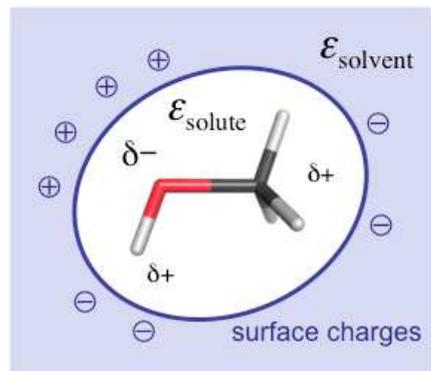
PIEDAによるER-リガンド相互作用の可視化



溶媒水の扱い



水分子モデル



連続溶媒モデル(PB法)*

FMO-PBSA

➤Poisson-Boltzmann equation

$$\vec{\nabla} \cdot \left[\epsilon(\vec{r}) \vec{\nabla} \Psi(\vec{r}) \right] = -\rho(\vec{r}) - \sum_i^{N_{\text{ion}}} c_i^\infty z_i q \lambda(\vec{r}) e^{-\frac{z_i q \Psi(\vec{r})}{k_B T}}$$

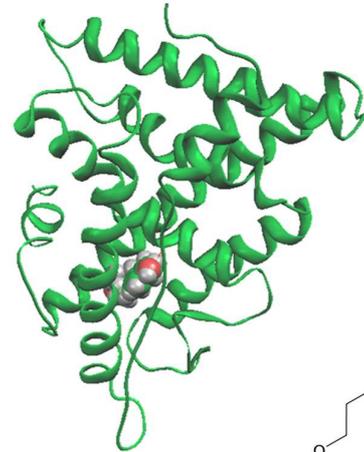
*Okiyama et al., to be published

溶媒効果を考慮したリガンド結合能の予測

【沖山氏(理研)提供】

- エストロゲン受容体とそのリガンドとの複合体^[1] (X線結晶構造ありの4構造)を用いた結合自由エネルギーの計算
- FMO2-MP2/6-31G*/PBSA
- 複合体中のリガンド周辺の水素位置はOpt
- リガンド単体は全体をOpt (HF/6-31G*)

[1] K. Fukuzawa, et al., JCC 26 (2005) 1.

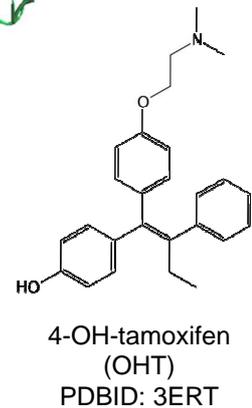
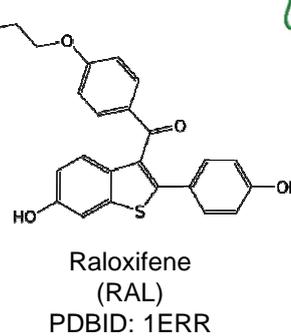
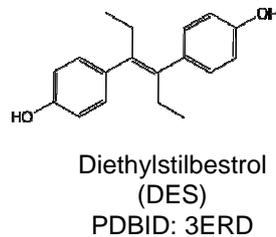
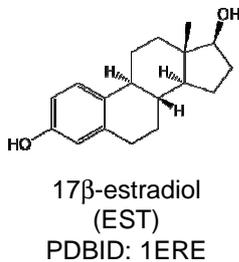


$$\Delta E = E^{\text{Complex}} - E^{\text{Protein}} - E^{\text{Ligand}}$$

$$G_{\text{Solv}} = G_{\text{ES}} + G_{\text{NP}}$$

$$\Delta G_{\text{Solv}} = G_{\text{Solv}}^{\text{Complex}} - G_{\text{Solv}}^{\text{Protein}} - G_{\text{Solv}}^{\text{Ligand}}$$

$$\Delta G_{\text{Bind}} = \Delta E + \Delta G_{\text{Solv}}$$



計算科学による抗インフルエンザ薬の設計

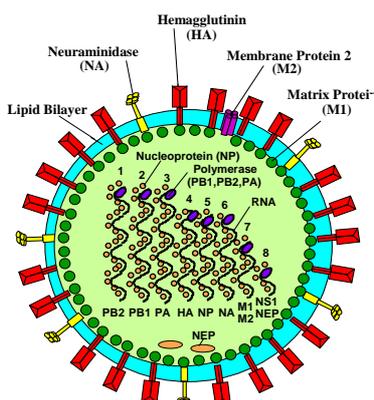
- 2種類の重要な膜表面タンパク質 (HA, NA)
- ウイルス亜型はHA(H1-H16)とNA(N1-N9)の組で決まる
- HAはウイルスの感染過程で作用
- NAは増殖したウイルスが宿主細胞から脱出する過程で作用
- **タミフル**と**リレンザ**はNA阻害剤(SBDDにより開発)



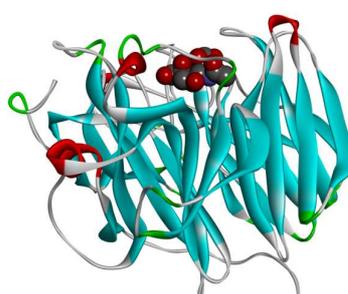
Nature News 2012/1/20より

SBDD: Structure Based Drug Design

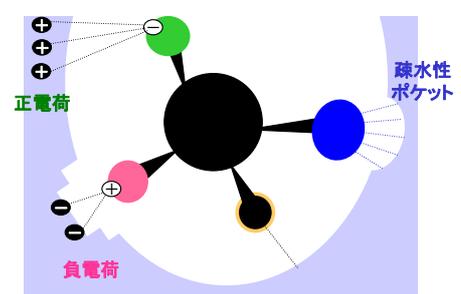
リガンドと標的タンパク質との立体構造および相互作用を考慮した論理的創薬手法



NA-シアル酸複合体構造



受容体タンパク質と化合物の相互作用

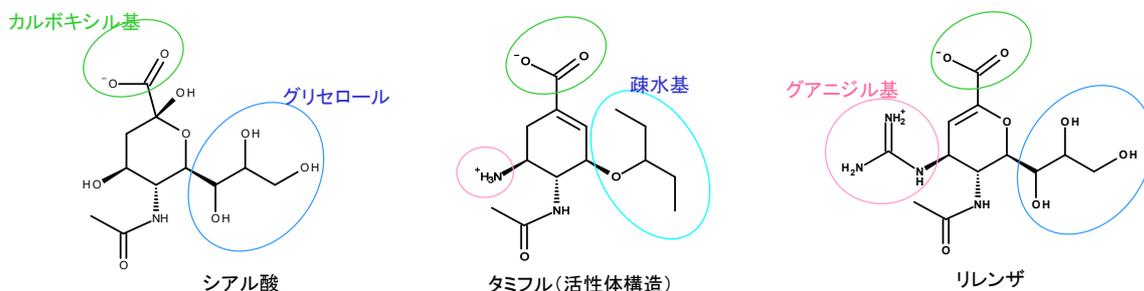


事例2: インフルエンザNAとタミフルの相互作用

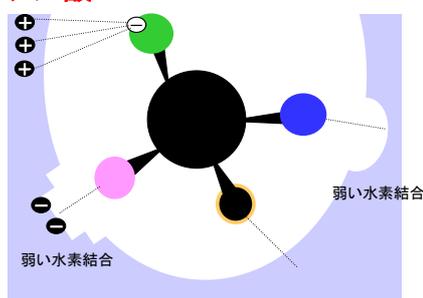
抗インフルエンザ薬であるタミフルやリレンザは、ノイラミニダーゼ(NA)をターゲットとしたSBDDによって開発された医薬品

SBDD: Structure Based Drug Design

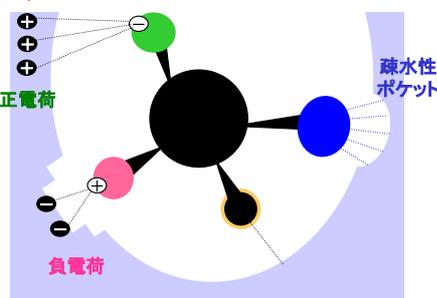
リガンドと標的タンパク質との立体構造および相互作用を考慮した論理的創薬手法



シアル酸

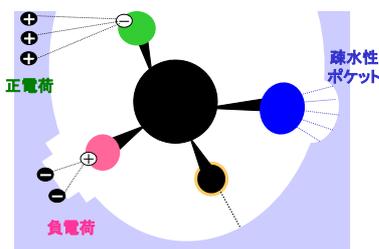


タミフル



阻害剤/基質と各アミノ酸残基間のIFIE・水素結合距離の比較

残基番号	FMO2-IFIE(kcal/mol), 距離(Å)					
	タミフル		リレンザ		シアル酸	
Arg118	-24.0	(1.66)	-29.5	(1.72)	-77.9	(1.63)
Glu119	-77.7	(1.68)	-35.2	(2.98)	41.5	(3.10)
Asp151	-59.0	(1.70)	-42.2	(1.71)	7.8	(2.07)
Arg152	-20.3	(1.97)	-56.0	(1.83)	-48.9	(2.66)
Ser246	-2.0	-	-3.8	(3.72)	-17.2	(1.67)
Glu276	-9.7	(2.90)	-30.0	(2.30)	16.4	(1.74)
Arg292	-48.8	(1.81)	-46.0	(1.89)	-105.0	(1.77)
Tyr347	-23.5	(1.59)	-13.7	(2.98)	-28.6	(1.63)
Arg371	-92.9	(1.75)	-91.7	(1.80)	-132.8	(1.77)
		(1.66)		(1.64)		(1.74)
IFIE-SUM	-362.0		-386.4		-291.5	



シアル酸: 極性基
 タミフル、リレンザ: 正イオン基
 シアル酸、リレンザ: 極性基
 タミフル: 疎水基

*K_i(expt)

0.32(nM)

0.1(nM)

*P.J.Collins et. al, *Nature*, 453 (2008)1258.

タミフル/リレンザ(両性イオン)-NAの相互作用⇒結合距離:短→安定化の寄与も大きい
 シアル酸(負イオン)-NAの相互作用⇒電荷による静電的相互作用の寄与も大きい

大まかなファーマコフォアの描像が得られている
 ⇒ 詳細な解析には部分構造の評価が必要

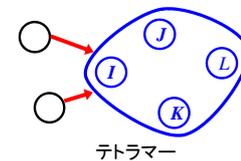
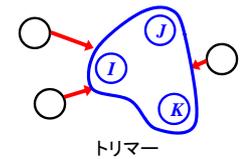
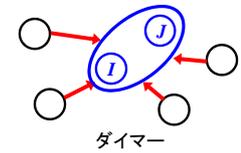
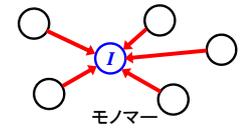
多体展開FMO法を用いた詳細解析

中野, 望月他, *Chem. Phys. Lett.* 523 (2012) 128-133.

従来のFMO2法を拡張し、3体項、4体項まで考慮したFMO3、FMO4法を適用

全エネルギー

$$E_{\text{total}} = \sum_I E'_I + \underbrace{\sum_{I>J} \Delta \tilde{E}_{IJ}}_{\text{FMO2}} + \underbrace{\sum_{I>J>K} \Delta \tilde{E}_{IJK}}_{\text{FMO3}} + \underbrace{\sum_{I>J>K>L} \Delta \tilde{E}_{IJKL}}_{\text{FMO4}}$$



フラグメント間相互作用エネルギー (IFIE)

$$\Delta E_{IJ}^{\text{FMO2}} = \Delta \tilde{E}_{IJ}$$

$$\Delta E_{IJ}^{\text{FMO3}} = \Delta \tilde{E}_{IJ}^{\text{FMO2}} + \frac{1}{3} \sum_K \Delta \tilde{E}_{IJK}$$

$$\Delta E_{IJ}^{\text{FMO4}} = \Delta \tilde{E}_{IJ}^{\text{FMO3}} + \frac{1}{6} \sum_{KL} \Delta \tilde{E}_{IJKL}$$

従来法(FMO2):

リガンドは1つのフラグメント、アミノ酸は残基単位に分割

新規手法(FMO4):

リガンドを複数のフラグメント、アミノ酸の主鎖・側鎖分割が可能

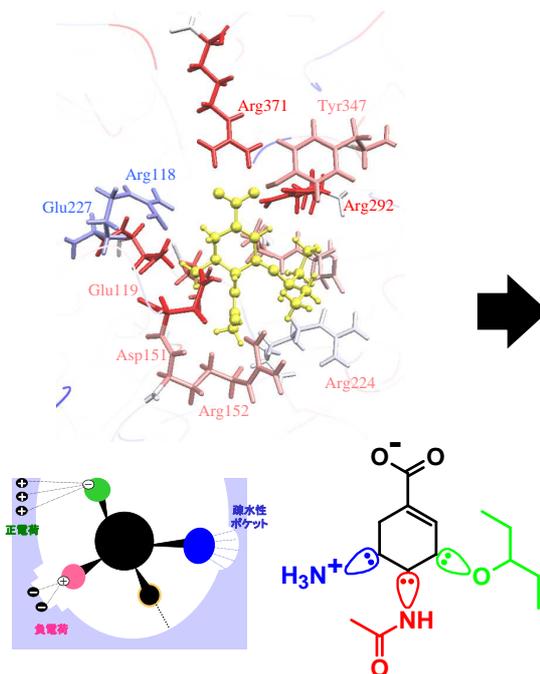
NA-タミフル相互作用解析には、PIEDAよりも多体IFIEの方が向いている

官能基単位の相互作用解析も可能 インフルエンザNAとタミフルのFMO4相互作用解析

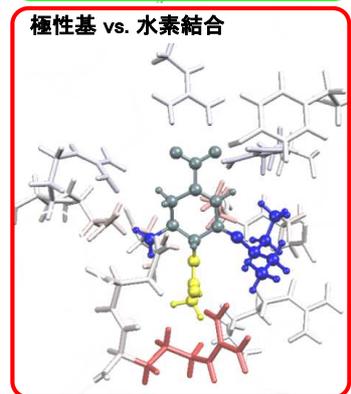
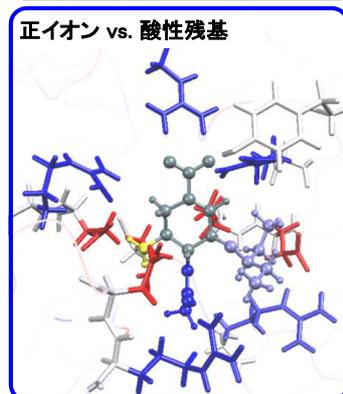
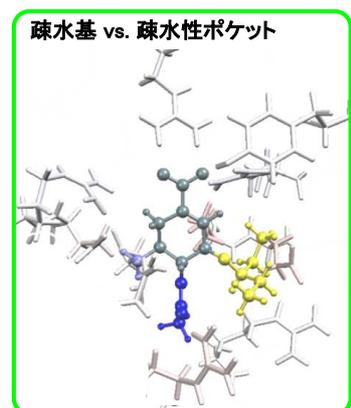
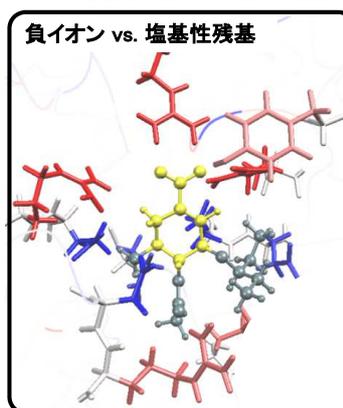
従来の分割法:

リガンド全体が均一化された描像

新規分割法: 官能基ごとの相互作用を可視化



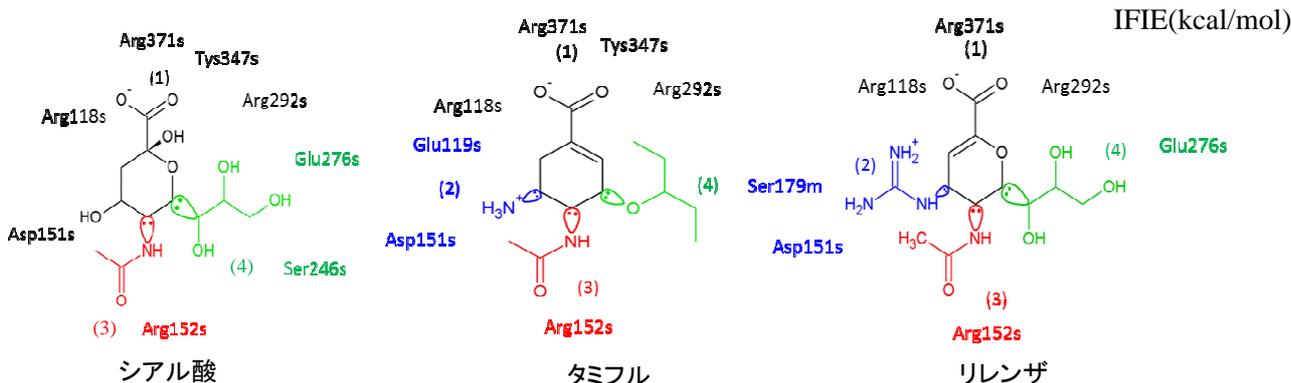
タミフルを4つの部分構造に分割



各リガンドにおける官能基ごとのIFIE評価

FMO4-CDAM-MP2/6-31G*

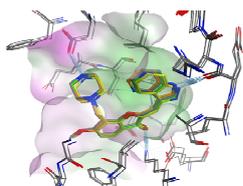
	シアル酸				タミフル					リレンザ				
	(1)+(2)	(3)	(4)	all	(1)	(2)	(3)	(4)	all	(1)	(2)	(3)	(4)	all
GLU119s	52.2	-5.0	-4.2	43.1	43.7	-110.0	-4.2	-2.9	-73.4	46.1	-69.6	-3.4	-1.7	-28.6
ASP151s	15.2	1.2	-5.8	10.7	45.1	-108.1	2.3	0.5	-60.1	58.9	-89.3	-2.2	-4.0	-36.6
ARG152s	-25.0	-19.8	-4.3	-49.1	-25.9	45.1	-28.5	-4.6	-14.0	-29.8	46.3	-31.3	-9.3	-24.1
SER179m	4.3	-2.6	-0.7	1.0	2.9	-12.3	-3.3	-0.3	-13.0	2.6	-40.6	-0.5	-0.1	-38.6
GLU276s	44.9	-1.1	-24.1	19.7	39.6	-37.2	-2.8	-7.4	-7.9	41.5	-36.0	-2.7	-31.0	-28.3
ARG292s	-118.3	4.7	10.1	-103.5	-102.4	44.0	4.9	3.2	-50.3	-105.0	42.4	5.5	9.3	-47.8
IFIESUM(41)	-228.5	-24.8	-49.6	-302.9	-183.5	-98.6	-45.0	-23.5	-350.7	-164.9	-117.4	-41.8	-41.4	-365.5



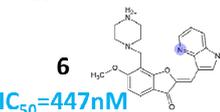
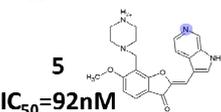
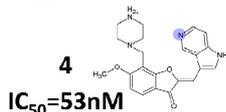
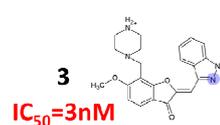
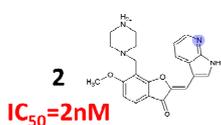
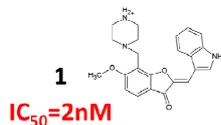
事例3: セリン・スレオニンキナーゼPIM1の阻害活性予測

Inhibitors of the serine/threonine kinase PIM1[1]

[1] Nakano, H., *et al.*, *J Med Chem.*, 55:5151-64, 2012.



- Inhibition of Pim1 suppresses cancer cell growth.
- X-ray structures of complexes with compounds 1, 3, 5 and 6 are almost no change in conformation of pharmacophore.



A typical example of "activity cliff"

Dramatic change in activity (200-fold) are caused by the difference of electronic state, because the slight difference in structure among the inhibitors with only replacement of a carbon atom with a nitrogen one and its position. Only MM calculations may not be sufficient to predict the activities and explain the origin.



Prediction of activity
by using FMO and MM-PBSA
calculations

目的

- FMO計算による相互作用エネルギーとMM計算による脱溶媒和を組み合わせることで、計算コストを抑えて活性値予測を行う手法の開拓！
- 活性値予測のためにどのような構造を用意するのが良いか検討！
 - X線結晶構造
 - 鋳型モデルをMM最適化構造
 - 鋳型モデルをQM/MM最適化構造

【渡邊氏(理研)提供】

タンパク質-リガンド複合体の相互作用解析プロトコル

IFIE
FMO3/4-IFIE

重要な相互作用を網羅的に探索

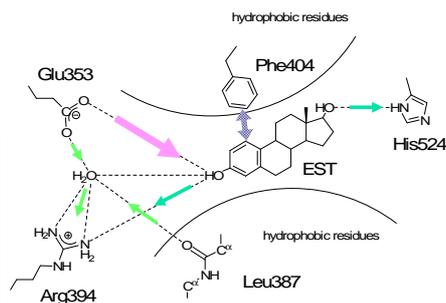
$$E^{\text{FMO2}} = \sum_{I>J} E_{IJ} - (N-2) \sum_I E_I = \sum_I E'_I + \sum_{I>J} \Delta \tilde{E}_{IJ}$$

PIEDA

成分ごとの詳細解析

IFIEを各エネルギー成分に分解する。
⇒ 相互作用の性質がわかる

$$\Delta E_{IJ}^{\text{int}} = \Delta E_{IJ}^{\text{ES}} + \Delta E_{IJ}^{\text{EX}} + \Delta E_{IJ}^{\text{CT+mix}} + \Delta E_{IJ}^{\text{DI}}$$

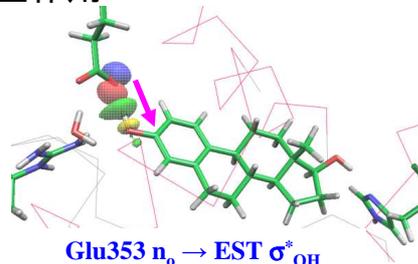


CAFI, FILM

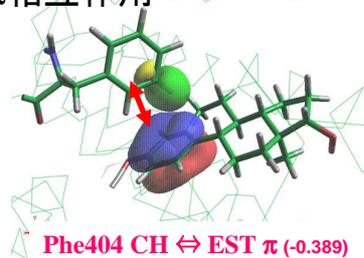
軌道レベルの相互作用解析

どの官能基とどの官能基がどのような相互作用をしているかがわかる。

電荷移動相互作用



CH/π相互作用



中規模～大規模データへ

VISCANA:タンパク質-リガンド相互作用の可視化クラスター解析

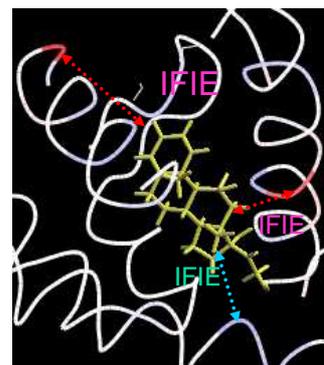
S. Amari, et al., *J. Chem. Inf. Model.* 2006, 46, 221-230; 甘利ら, CBI学会誌 2014, 2, 17-25.

IFIEの値に基づいたクラスター解析

- IFIEを複数のタンパク質-化合物について計算
- 化合物IJ間の非類似度 d_{IJ} を, リガンド分子-アミノ酸残基間のIFIEの差から計算

$$d_{IJ} = \sum_{K=1}^N (\Delta \tilde{E}_{IK} - \Delta \tilde{E}_{JK})^2$$

- IFIEから計算された非類似度を用いて, **相互作用パターンの階層的クラスター解析**を行う。



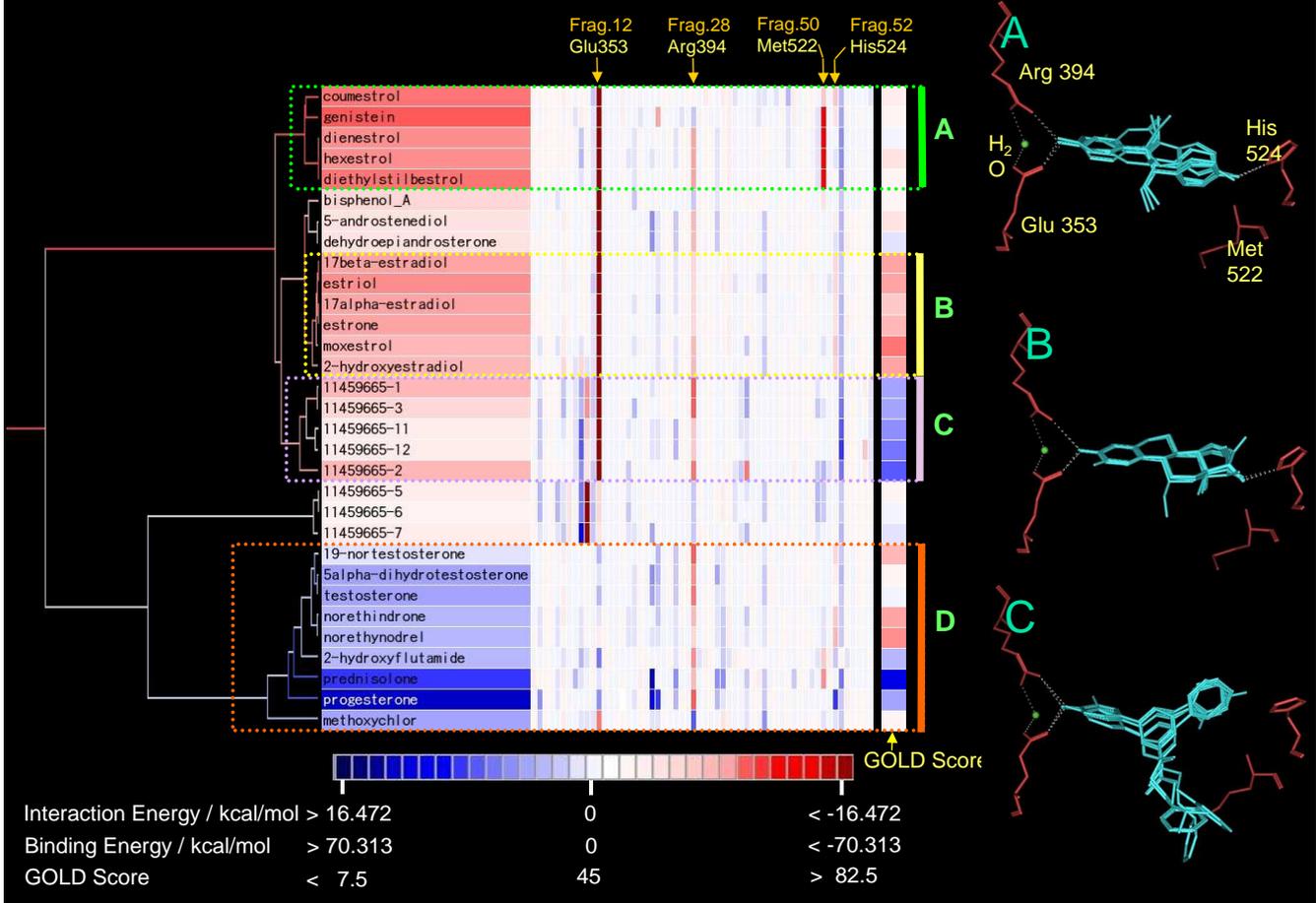
VISCANAの特徴

- 相互作用パターンからリガンド候補化合物を絞り込むことができる。
- 形状が類似していても重要な相互作用をしない化合物を分離できる。
- 複数のドッキングコンフォメーションの比較も可能。

事例

- ① エストロゲン受容体(ER)-リガンド結合: 31化合物 57残基モデル使用
- ② エストロゲン受容体(ER)-リガンド結合: 38化合物 57残基モデル使用
アンドロゲン受容体(AR)-リガンド結合: 38化合物 100残基モデル使用

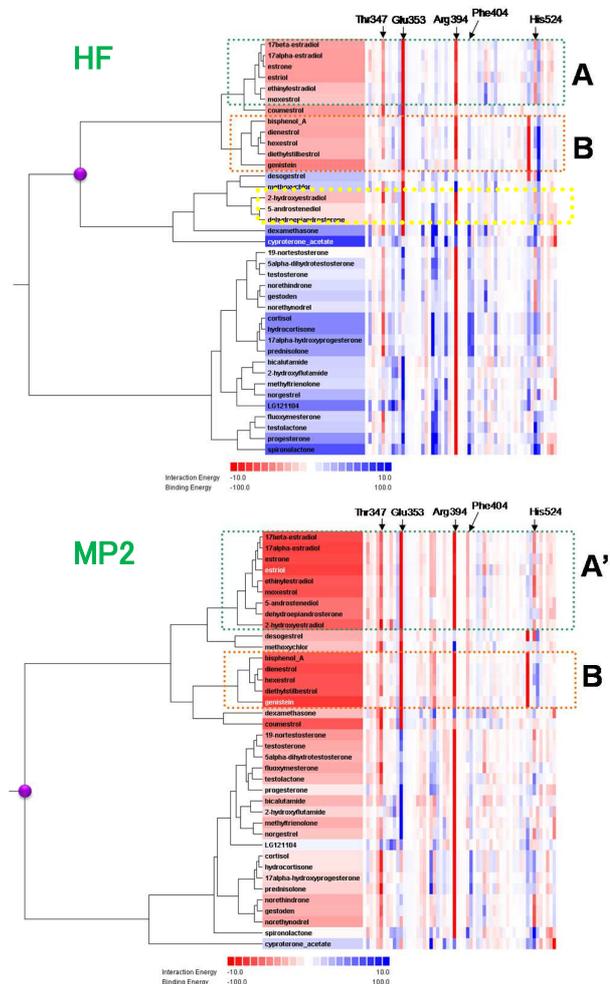
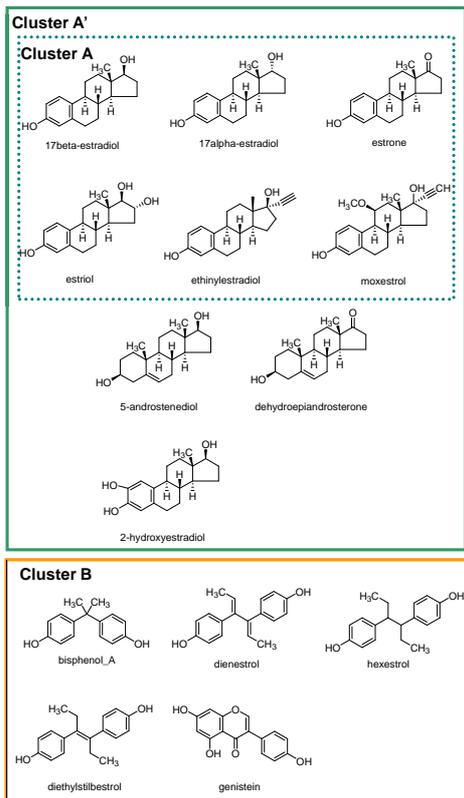
結合様式による分類 エストロゲン受容体とKiBank収載リガンド31種との相互作用解析



甘利ら, CBI学会誌 2014, 2, 17-25.

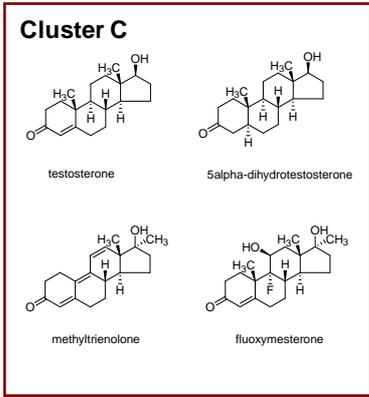
エストロゲン受容体

HFとMP2の違い(6-31G基底関数)

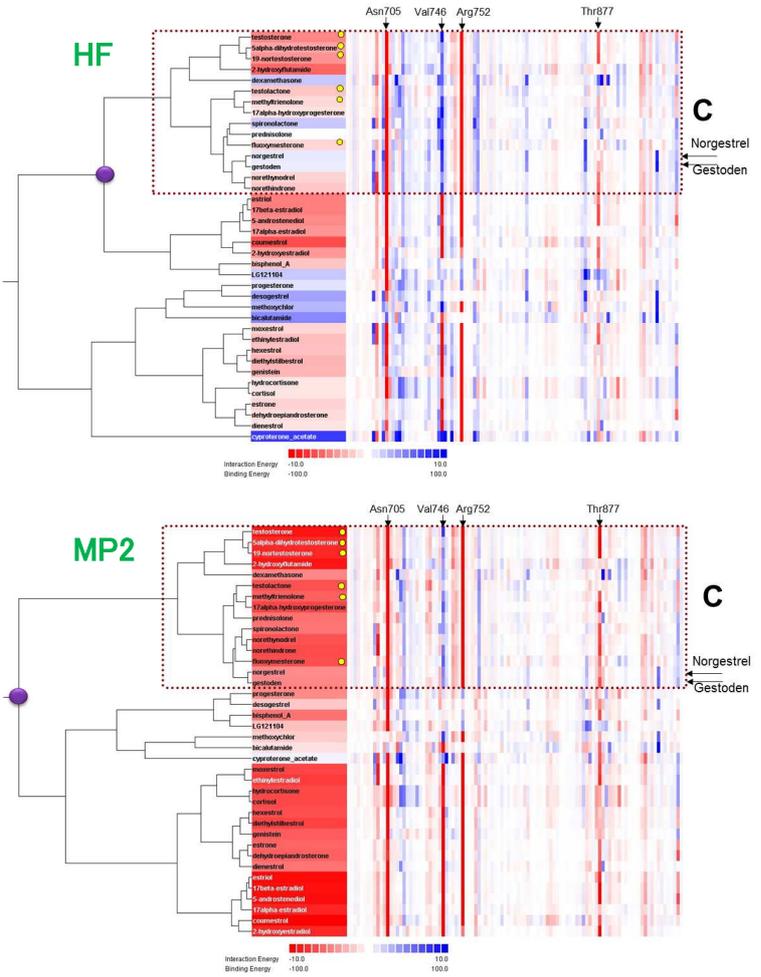


アンドロゲン受容体

HFとMP2の違い(6-31G基底関数)



MP2では、ER, ARともに
活性をもつ既知化合物とそれ以外との
分離がより明らかに！

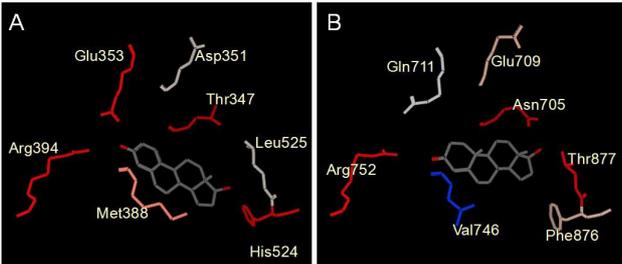


相互作用の比較

甘利ら, CBI学会誌 2014, 2, 17-25.

ER - 17β-estradiol

AR - testosterone



- 類似したファーマコフォア
- 異なる相互作用

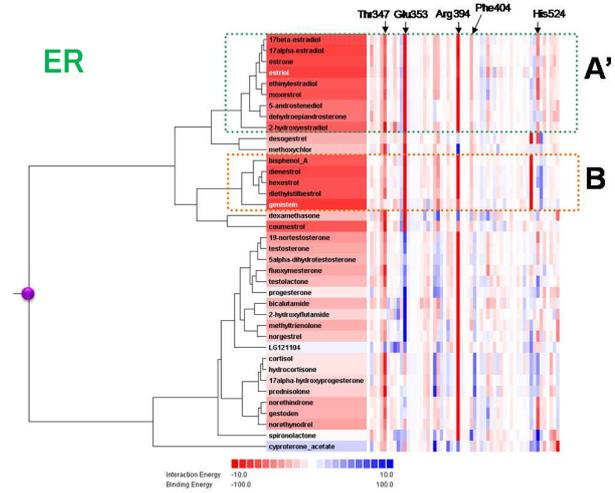


ターゲット特異性の評価へ

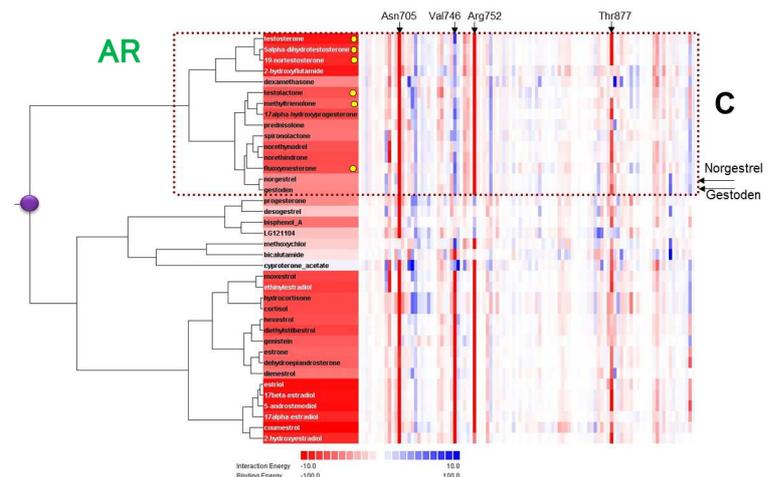
VISCANAの拡張(今後)

- 複数タンパク質に拡張
- アライメント機能も必要

ER



AR



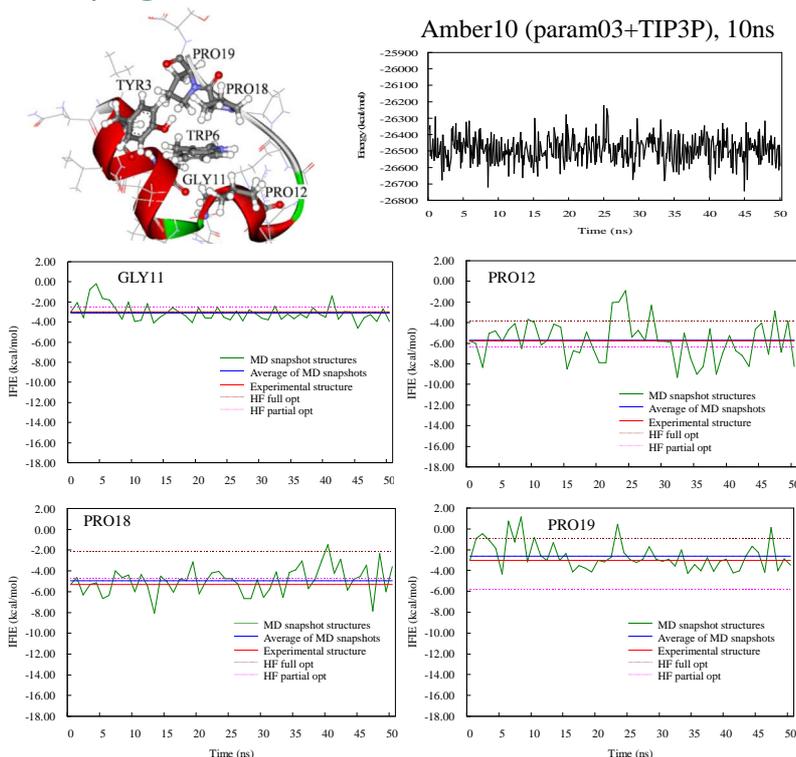
FMO法を用いた構造精密化

～X線の分解能を超えた結晶構造の精密化へ～

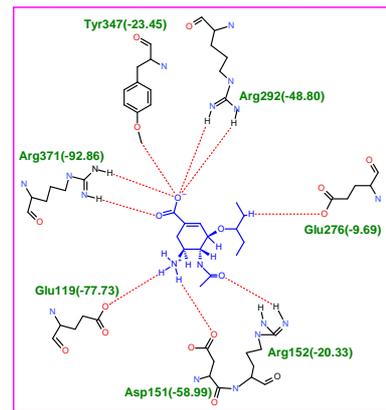
- FMO構造最適化
- FMO超分解能解析

QM構造最適化の必要性

TrpCage (20残基のミニタンパク質)



インフルエンザNA-タミフル複合体

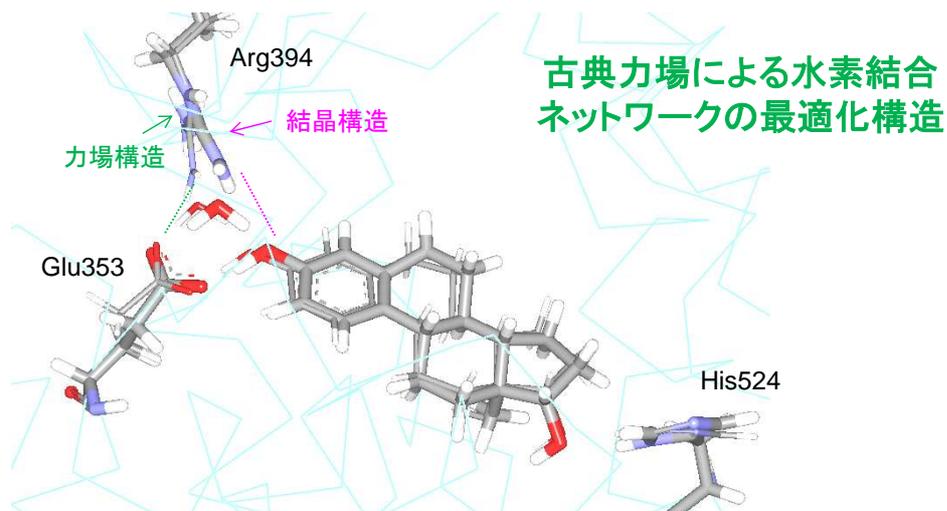


水素結合距離にはQM計算が必要

	Amber99	MMFF94x	Gaussian09 (タミフルのみ)
Glu119	1.856	1.280	1.680
Asp151	1.818	1.271	1.700
Arg152	1.870	2.588	1.973
Glu276	2.811	3.011	2.781
Arg292	2.548	2.967	1.814
Tyr347	2.108	1.354	1.926
Arg371	1.704	1.416	1.660
	1.711	1.306	1.752

タンパク質では実験構造と力場構造はよく一致。リガンド周辺は難しい。

受容体ーリガンド複合体構造の計算による最適化



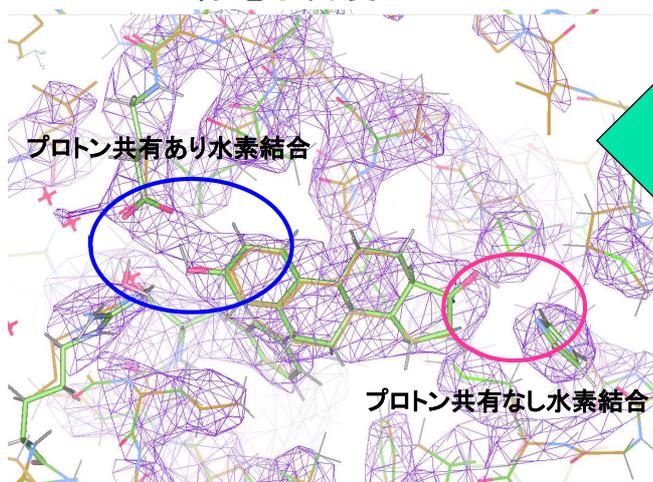
太線:水素のみをAmber99で最適化
IFIE = -99.8 kcal/mol
⇒リガンドのみHF/6-31G*で最適化 -102.3 kcal/mol

細線:側鎖をAmber99で最適化
IFIE = -84.7 kcal/mol
⇒リガンドのみHF/6-31G*で最適化 -88.8 kcal/mol

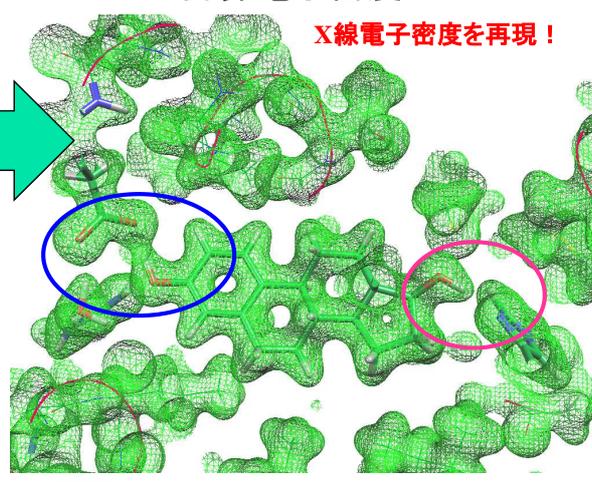
水素結合ネットワークが崩れ、Glu-Argイオン対を形成してしまう。
⇒ リガンド結合エネルギーが15kcal/mol不安定化 (MP2/6-31G)
量子化学計算による構造最適化が必要

リガンド周辺の最適化構造と電子密度

X線電子密度



FMO計算電子密度



水素原子を含むリガンド周辺のFMO構造最適化

X線電子密度を再現
[MP2/6-31G**/MP2/6-31G*]

リガンドー残基間のプロトン共有を観測!

2Fo-Fc^{FMO}/ Fo-Fc^{FMO} マップ

超分解能構造解析

FMO超分解能解析とは？

X線結晶構造解析の際に、FMO計算によって電子密度情報を補完する技術

FMO電子密度によるX線結晶解析の精密化：

- FMO電子状態計算によって得られた電子密度と実測値を比較する
- 水素原子の位置決定や占有率の精密化に役立つ？
- 特に、リガンド周辺の配座決定の高精度化に役立てたい。

FMO電子密度は分子の化学結合や分極、電子雲の柔軟性に対応しており、等方原子モデルとは大きく異なると期待される。

現在の取り組み状況：

- 実空間での電子密度データ(CNS形式)を数値比較
 - $2F_o-F_c^{FMO}$ および $F_o-F_c^{FMO}$ マップ(ρ)の作成
 - コンフォーマーやリガンドの周辺に注目
- FMO構造最適化による分子構造の補正

まだトライアンドエラーを開始した段階

FMO法によるX線結晶構造の精密化

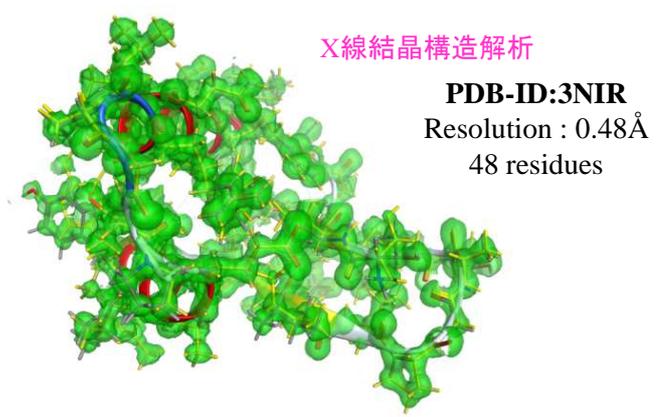
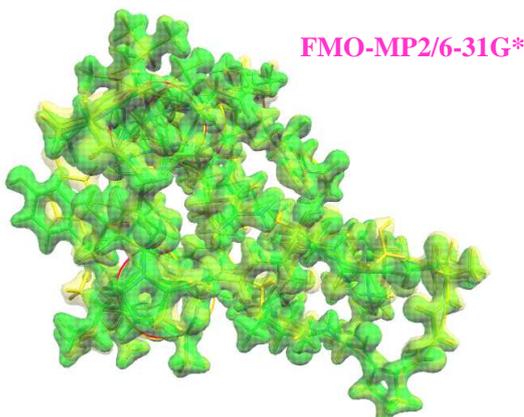
目的：FMO計算を援用した、X線結晶解析の高解像度化

- 水素を含む座標の決定
- コンフォーマーの同定
- 特にリガンドの配座決定の高精度化

➡ 超解像度解析の達成へ

FMO計算

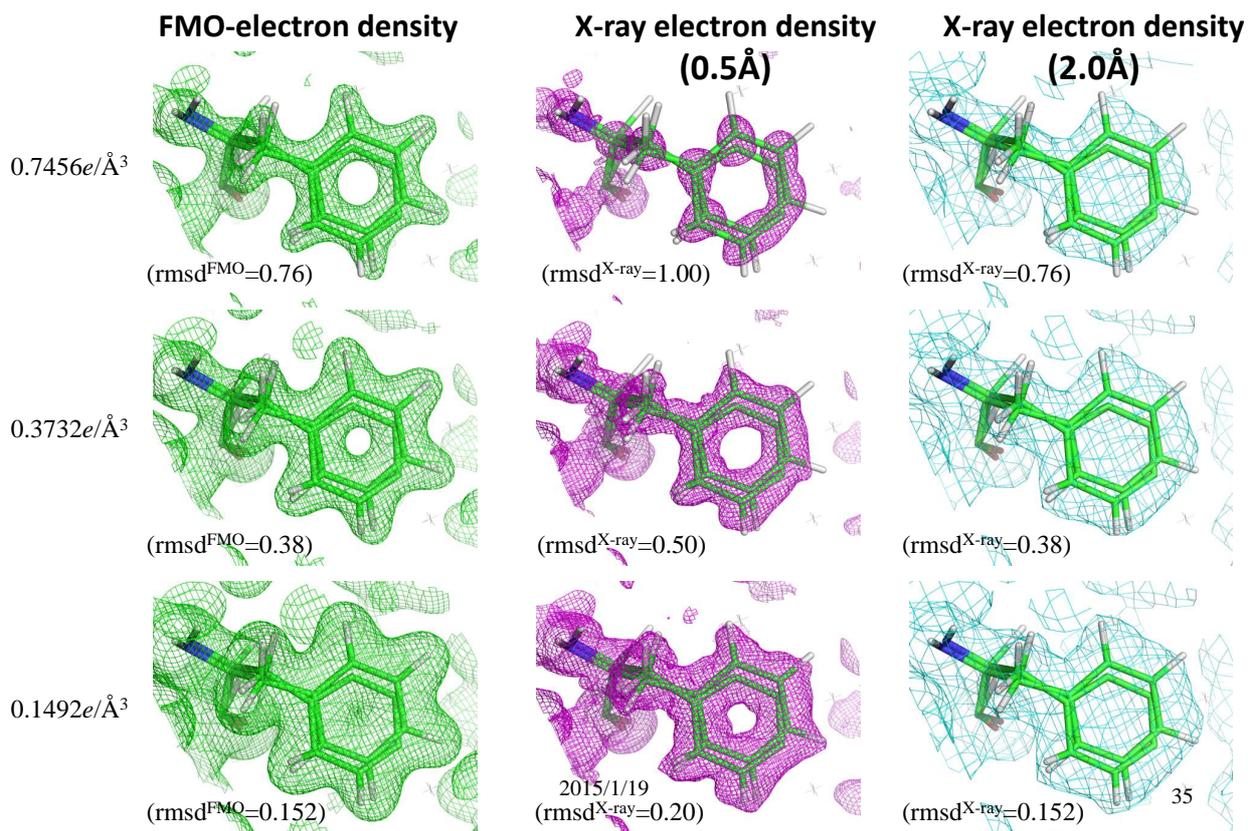
- 構造最適化による構造のリファイン
- 電子密度計算 ⇒ QM計算による $2F_o-F_c$ 、 F_o-F_c マップ



クランビン(46残基)の電子密度：右はFMO-MP2/6-31G*計算、左はX線結晶解析

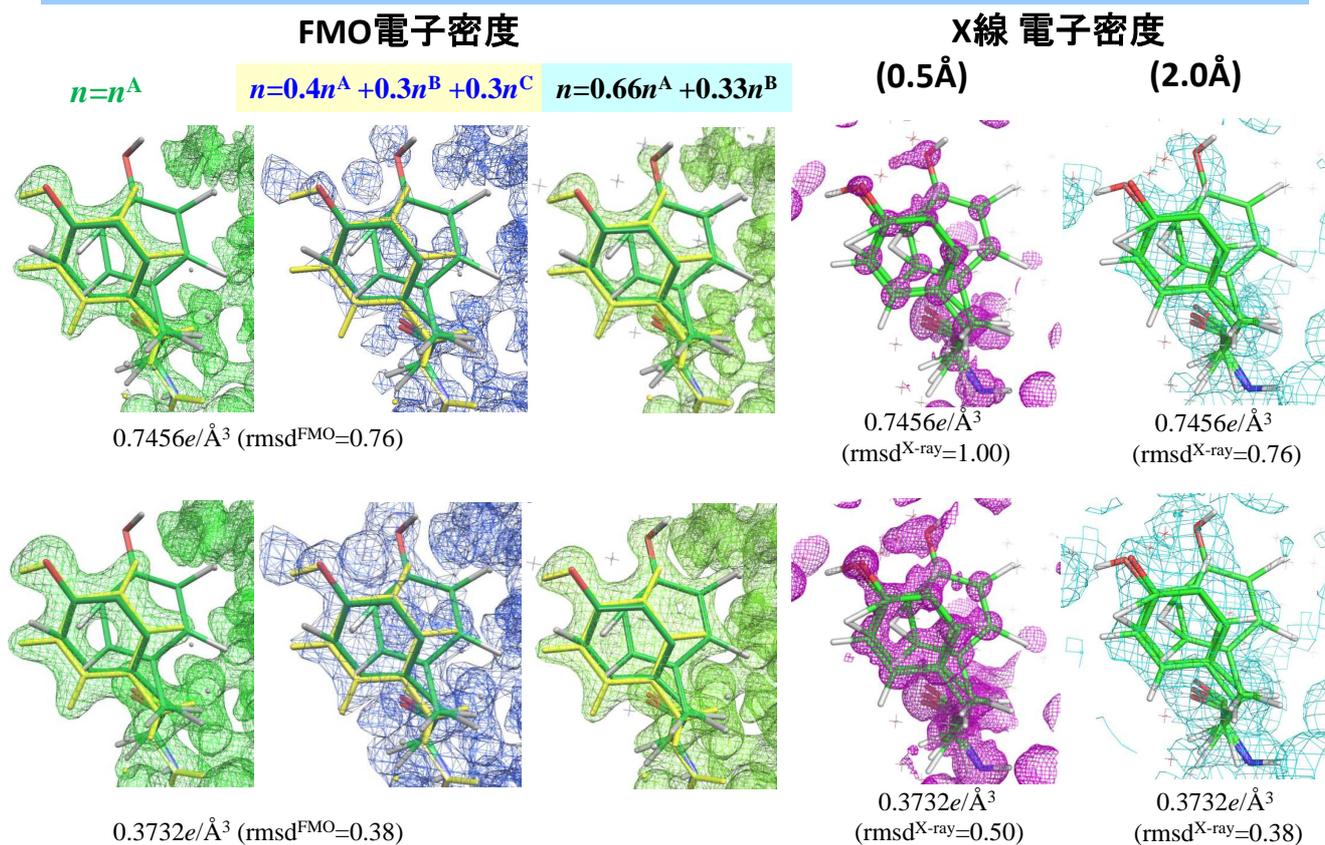
フェニルアラニンの電子密度の比較

(渡邊氏作成)



FMO電子密度解析による占有率の評価(Tyr29)

(渡邊氏作成)

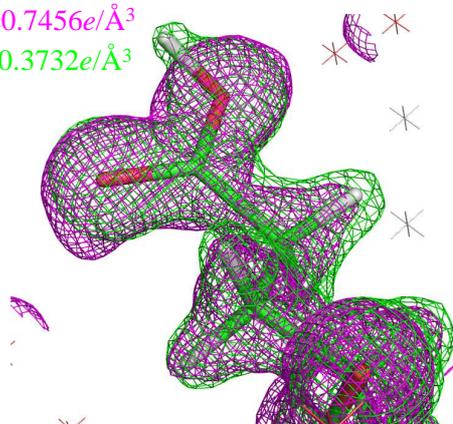


アミノ酸残基のプロトン化状態

(渡邊氏作成)

FMO電子密度とX線電子密度(0.5Å)

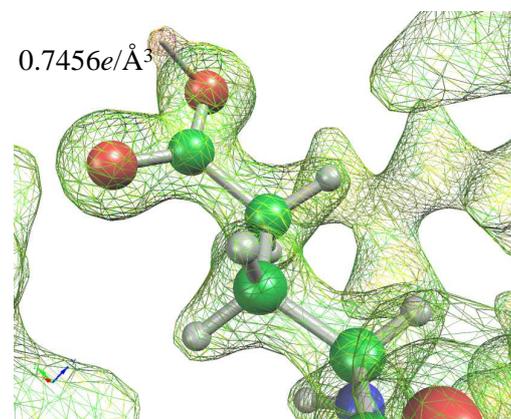
$$n^{X\text{-ray}}=0.7456e/\text{\AA}^3$$
$$n^{\text{FMO}}=0.3732e/\text{\AA}^3$$



Protonated Glu23 (X-ray structure): Stick

FMO電子密度

プロトン化したGlu23 (X線pdb構造): 黄色メッシュ
脱プロトン化Glu23 (pH7.0): 緑メッシュ



Protonated Glu23 (X-ray structure): Stick
Deprotonated Glu23 (pH7.0): Ball & stick

Comparison between X-ray and FMO-based electron densities

→ Protonated state of Glu23 will be necessary verified
by using FMO-based structure optimization.

まとめと今後の課題

創薬におけるFMO法の活用(I) ~IFIEの利用

- エネルギー指標によるリガンド-残基間相互作用の評価は安定した利用法
 - ⇒ X線構造に対して定量的な相互作用情報を付加
 - ⇒ 大規模データによる化合物スクリーニング手法の開発が次の課題

創薬におけるFMO法の活用(II) ~FMO超分解能解析

- X線電子密度とFMO電子密度は比較可能
- 構造精密化には、FMO構造最適化が有用
- $2m\text{Fo}-\text{Fc}^{\text{FMO}}$ マップの作成により、精密化すべき分子構造箇所の特が可能
- ⇒ FMO電子密度と構造最適化を組み合わせ、X線構造の「超解像度」化を目指す

今後の方針

- FMO創薬コンソーシアムを主体とした産学官連携の活動を広げる
- HPCIを活用した大量データの解析(化合物スクリーニング)とIFIEデータベースの作成
- 同時に、超分解能解析や化学反応解析の研究を進める

SPring-8からスパコンまで～FMO法による構造解析の流れ

X線結晶構造解析に対して、スパコン等を活用した大規模・超高速 FMO計算を行い、「距離情報」に「相互作用情報」を付加



高輝度放射光施設 (SPring-8)



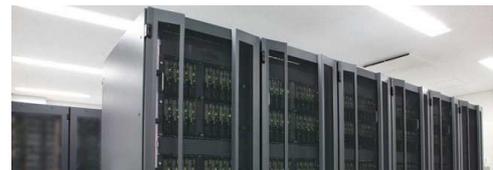
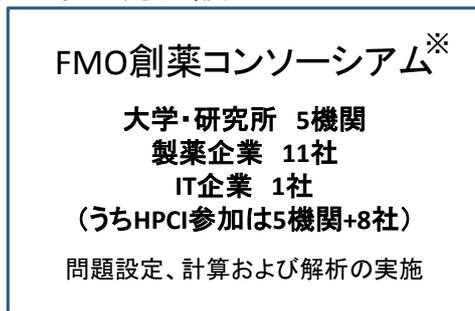
京、FOCUS等スパコン (HPCI)
超並列FMO計算

FMO創薬コンソーシアムと
HPCIの連携で実現させる

- 構造が取れたらまずFMO計算をやってみる
- HPCI活用による大量データの生成と解析⇒ IFIEデータベースの構築
- 将来的にはPDB全データに適用させることも視野に！
- 超分解能解析が実用化されれば、精密決定構造をデータベースに追加
- FMOに基づく新規スクリーニング手法の開発に期待

FMO創薬コンソーシアムとHPCIの活用

※2014年11月に設立



「京」などのHPCI設備
超並列FMO計算

計算プログラムの提供
成果のフィードバック

評価指導

【ABINIT-MP開発機関】

東京大学生産技術研究所
東京大学・立教大学
ABINIT-MPの開発・公開
HPCI利用に関するアドバイス

【アドバイス機関】

国立医薬品食品衛生研究所
東大創薬オープンイノベーションセンター
大阪大学・熊本大学
化合物・安全性評価、化合物ライブラリー
量子化学計算データベース

- HPCI活用による大量データの生成と解析
- FMOに基づく新規スクリーニング手法の開発
- IFIEデータベースの作成
- 将来的にはPDB全データに適用させることも可能！

謝辞

ABINIT-MP/BioStationの開発と応用

望月祐志、坂口正貴(立教大)

中野達也(国立衛研)

塚本貴志、渡辺尚貴、加藤昭史、加藤幸一郎(みずほ情報総研)

坂倉耕太、山本純一(NEC)

古明地勇人(産総研)

FMO創薬・FMO超分解能解析

渡邊千鶴、沖山佳生、渡邊博文、仙石徹、本間光貴(理研)

田中成典、鶴田宏樹、祇園景子、森一郎(神戸大)

多田幸雄(創薬オープンイノベーションセンター)

上村みどり、藤野愛子(帝人ファーマ)

ファンド

◆ 文部科学省「HPCI戦略プログラム」分野4 次世代ものづくり