

## 平成25年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	非古典的相互作用を含むタンパク質薬物間相互作用の FMO-D法を用いた解析計算スキームの開発	
研究者所属・氏名	研究代表者： 中村真也 共同研究者：	

### 1. 研究目的・内容

構造に基づくドラッグデザインを行う上で重要となる精密な相互作用の算出を行うには、量子化学的な計算が必要となるが、タンパク質薬物複合体のような巨大分子系では、計算コストが膨大になる。そのため、近似計算法を用いた現実的かつ必要な精度を保った計算スキームが求められる。今回は FMO-D 法を用いた、計算スキームを構築することを目的に研究を行い、いくつかの複合体系で比較計算を行った。

### 2. 研究経過及び成果

いくつかの複合体の構造を FMO-D 法を含む複数の方法で構造最適化を行い構造を比較した。まず水素結合が重要な相互作用となる Streptavidin と Biotin の複合体系について比較を行ったところ、高精度な FMO-MP2/6-31G レベルで最適化した構造と、今回の主計算レベルとして行った FMO-HF-D/3-21G レベルではほとんど構造に差が見られなかった。しかし非静電的な相互作用を含まない FMO-HF/3-21G レベルでもほぼ同様の結果が得られていることから、水素結合などの静電的な相互作用が主となる複合体に関しては、あまり計算レベルに差が無いという結果が得られた。なおこれに要した計算時間を計算機サーバでの計算時間に換算して統一したものを下表に示す。この計算系では比較的構造が速く収束したため総時間は 3 倍程度しか差は無いが、タンパク質系の計算は 100cycle から 200cycle に及ぶ計算を要するものもあるため、同程度の精度で明らかに計算時間が短縮できているとわかる。

計算レベル	総時間	cycle あたり	cycle 数
FMO-MP2/6-31G	100.8 hr	216 min *	28
FMO-HF-D/3-21G	34.5 hr	69 min	30
FMO-HF/3-21G	36.8 hr	69 min	32

次に、水素結合のみでなく CH-O 相互作用のような非古典的相互作用が重要であると知られている Casein Kinase 2 とその阻害剤の複合体について検討した。FMO-MP2 による計算では実験値を保ったまま、よりよい相互作用ができる構造になっていが、これに対し、FMO-HF の結果では大きく結合距離が離れし、FMO-HF-D での計算結果は FMO-MP2 とほぼ同様の構造が得られている。

続いて計算を行ったハロゲン- $\pi$ 相互作用およびカチオン- $\pi$ 相互作用を含む、血液凝固因子 Xa とその阻害剤の系に関しては、Cl- $\pi$ の非古典的相互作用に関してはほぼ適正と考えられる位置で最適化が収束し、ピペリジン環のカチオン部と周囲の芳香族性アミノ酸の位置もやや実験構造から変化するものの妥当な原子間距離に収まった。しかし、強い相互作用を持っていないと考えられるオキサゾール環部分の構造が大きく変化していた。この要因が何によるものかの原因が現在究明するに至っていない。おそらく静電相互作用の過大評価によるものと推測されるが、この緩和には溶媒効果の計算の導入が必要であり、大幅な計算コストの増大につながる。これを避けるには、どのような系で同様な現象が起きるのかについて検討を行い、判断基準を示す必要があると考える。

以上のことから、現在に至っても十全に汎用な計算スキームを得るに至ったとは言えず、成果発表に至っていない。代替となる計算スキームが必要かどうか、あるいは適用できる系の限定を行うかについて検討を行い、発表したい。

### 3. 本研究と関連した今後の研究計画

現状にて達成できていない、静電相互作用の過大評価の緩和に関して、見切りをつけたい。そのため、強い相互作用なしに結合している複合体についても計算例を増やし、その影響がどこまで大きなものになるのかを検討していく予定である。

また、近年異なる研究グループから、HF-D法のさらなる改良法として、HF-Dtq法<sup>[1]</sup>が提案された。現在の方法とは関数を変え、さらに原子ごとに細分化されたパラメータを用いることにより高精度化を成したものである。こちらの考え方をFMO-D法にも取り入れることを検討したいが、各原子のパラメータの設定基準など、現在の経験的パラメータ計算で問題になっているところと同じ課題が見受けられるため、慎重に導入を行いより汎用な手法へと向上させたい。

[1] *Bioorg. Med Chem.Lett.* vol.24, pp.1037-1042 (2014).

### 4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)