

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14887

研究課題名(和文)量子化学計算とプローブ分子を用いた分子相互作用場の算出と構造活性相関への応用研究

研究課題名(英文) Computation of molecular interaction field using quantum chemistry calculation and probe molecules and its application to structure-activity relationship

研究代表者

早川 大地 (Hayakawa, Daichi)

昭和大学・薬学部・講師

研究者番号：20761141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：分子相互作用場(Molecular interaction field: MIF)は、対象とする化合物の周囲に形成される相互作用を記述する三次元的なポテンシャルマップである。MIFは定量的構造活性相関モデル構築の際の記述子に用いられるなど、インシリコ創薬における重要な概念の一つである。近年、構造ベースの薬物設計において、ハロゲン結合や弱い水素結合などの分子間相互作用(非典型相互作用)の重要性が高まっている。本研究では、量子化学計算とprobe分子を用いて、非典型相互作用を記述可能なMIF計算法を開発した。加えて、MIF計算の高速化を目指し、ハロゲン結合を評価可能な新規分子モデルを考案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非典型分子間相互作用を記述可能なMIF計算法が確立されたことにより、構造活性相関研究において、非典型相互作用を考慮することが可能となった。これによって、コンピュータを用いて薬物分子をスクリーニングしたり設計したりする際に、従来法では取りこぼしてしまっていた化合物も適切に評価できる可能性がある。従来の化合物デザインでは、主に水素結合やイオン結合を形成する官能基を付加することを考慮していた。本手法によって、ハロゲン結合や弱い水素結合を形成するような官能基の付加も含めてデザインできるため、より多様な分子設計が可能になると期待される。新薬開発を後押しする新規手法としての活用が期待される。

研究成果の概要(英文)：A molecular interaction field (MIF) is a three-dimensional potential map describing the interactions formed around a compound of interest. MIF is widely used as a descriptor to construct quantitative structure-activity relationship model and a very important concept for in silico drug design. Recently, nonconventional interactions such as halogen bonds and weak hydrogen bonds have been increasingly important in structure-based drug design. In the present study, I developed a calculation method for MIF describing nonconventional interactions using quantum chemistry calculation and probe molecules. In addition, I developed a new molecular model describing halogen bonds aiming a fast calculation for MIF.

研究分野：計算化学

キーワード：分子相互作用場 ハロゲン結合 弱い水素結合 インシリコ創薬 構造活性相関

1. 研究開始当初の背景

分子相互作用場(Molecular interaction field: MIF)は、対象とする化合物の周囲に形成される相互作用を記述する三次元的なポテンシャルマップである。MIF は定量的構造活性相関モデルを構築する際の記述子やタンパク質の薬物結合部位の予測等に用いられており、インシリコ創薬における重要な概念の一つである。また、タンパク質と薬物候補化合物の間に形成される分子間相互作用の評価は、構造ベースの薬物設計において重要で、特に水素結合やイオン結合などは議論の中心である。これらの典型的な分子間相互作用に加え、ハロゲン結合、CH/π 相互作用、CH/n 相互作用といった様々な分子間相互作用が知られており、創薬におけるこれらの重要性が近年高まっている。本研究では、これらの相互作用を水素結合やイオン結合などの典型的な非共有結合に対して、“非典型非共有結合”あるいは“非典型相互作用”と呼んでいる。非典型非共有結合を適切に記述する MIF が得られれば、これらの相互作用を活用した医薬品分子のインシリコ設計が可能になると期待できる。非典型非共有結合はいずれも従来の古典的手法による扱いが難しく、量子化学に基づいた MIF の評価が最善である。しかしながら、その様な計算法は本研究開始当初は報告されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、量子化学計算とプローブ分子を用いることで、非典型非共有結合を記述可能な、MIF 計算法を考案し、構造活性相関への応用可能性を検証することを目的とした。また、MIF 計算の高速化を目的として、ハロゲン結合を記述可能な新規分子モデルを考案し検証した。

3. 研究の方法

(1)MIF 計算

本研究では、 H_2O 、 NH_3 、 CH_4 、および Benzene の 4 種類の probe 分子と量子化学計算を用いて、MIF を算出する方法を考案した。計算手順の概要を図 1 に示す。はじめに、対象化合物の周囲に格子点を定義する(図 1a)。この時、格子点の間隔は、1 とした。次に、格子点に probe 分子を配置した。また、格子点から化合物を構成する原子あるいはダミー原子へベクトル G_n を定義した(図 1b)。続いて、probe 分子に定義した分子軸 M と G_n が一致するように probe 分子を配向した(図 1c)。こうして得られた対象化合物と probe 分子の二分子構造を用いて、量子化学計算を実行した(図 1d)。ここでは、B97XD/6-31G(d,p)の密度汎関数法によって分子間相互作用を計算した。Basis set superposition error (BSSE)は、counterpoise 法により補正した。なお、CCSD(T)/6-311++G(2d,2p)計算と比較することにより、B97XD/6-31G(d,p)計算が定性的に良い近似であることを確認している。以上の計算を繰り返すことで、MIF を得る(図 1e)。

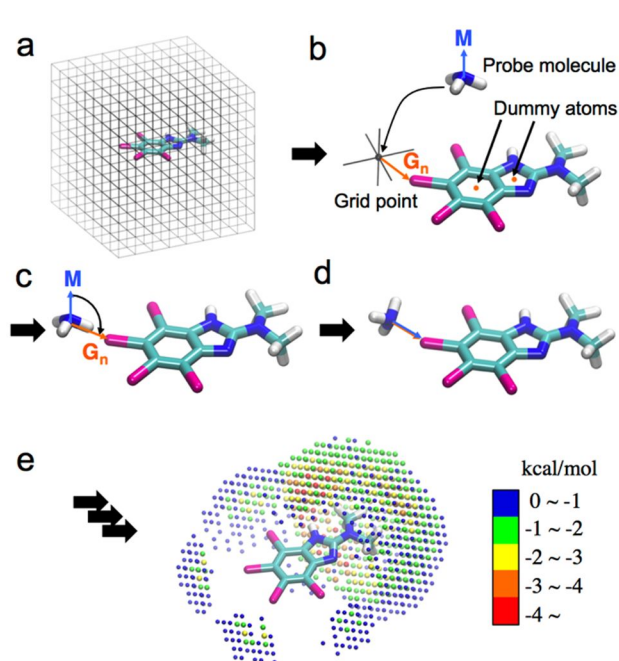


図 1. MIF 計算の手順¹

- (a) 対象となる化合物の周囲に格子点を定義する。
 (b) 格子点に probe 分子を配置する。また格子点から化合物を構成する原子あるいはダミー原子へベクトル G_n を定義する。ここで、ダミー原子は、橙色の点で示している。
 (c) probe 分子を配向する。
 (d) 相互作用エネルギー計算のための配向された構造。
 (e) MIF の一例。

次に、MIF とタンパク質/リガンド複合体構造を用いて、タンパク質/リガンド間の相互作用エネルギーを見積もる方法を示す。本研究では、タンパク質を構成する原子団に、水素結合ドナー(HD)、アクセプター(HA)、水素結合ドナー/アクセプター(DA)、親油性(LP)、芳香族性(AR)の5種類の特性級を配置することで、タンパク質構造を粗視化した(図2)。

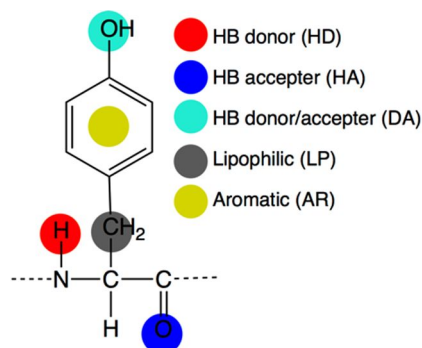


図2. 5種類の特性級によるアミノ酸の粗視化の一例¹。

そして、タンパク質/リガンド複合体構造と予め計算しておいたリガンドのMIFを重ね合わせ、特性級とMIFのグリッド点が重なる点を相互作用点とみなした。この相互作用点におけるMIFのエネルギー値について、次の式を用いて、タンパク質/リガンド間の相互作用エネルギーを見積もった。

$$E_{int} = \sum_i E_{HD,i} + \sum_i E_{HA,i} + \sum_i E_{DA,i} + \sum_i E_{LP,i} + \sum_i E_{AR,i} \quad (1)$$

ここで、 $E_{s,i}$ は、 i 番目の特性級 S (HD, HA, DA, LP, AR)から最も近い格子点のMIFエネルギーである。ここで用いるMIFエネルギーは特性球がHDであればprobeとして H_2O を用いたMIFについてのMIFエネルギーである。また、HAは NH_3 、DAは H_2O あるいは NH_3 、LPは CH_4 、ARはbenzeneをprobeとして計算したMIFにそれぞれ対応する。

(2)PBQM 計算

タンパク質/リガンド間の相互作用エネルギーを量子化学計算を用いて簡便に評価できれば、インシリコ創薬において有益である。そこで、上述のMIF計算を簡略化し、タンパク質/リガンド相互作用エネルギーを見積もることを考えた。ここでは、タンパク質構造を構成する原子団を図3に示す11種類のprobe分子によって表し、リガンドとprobeの2分子間の相互作用エネルギーの和をとることで、タンパク質/リガンド相互作用エネルギーを見積もった。この計算方法を、便宜上probe-based Quantum Mechanics計算(PBQM)と呼ぶことにする。

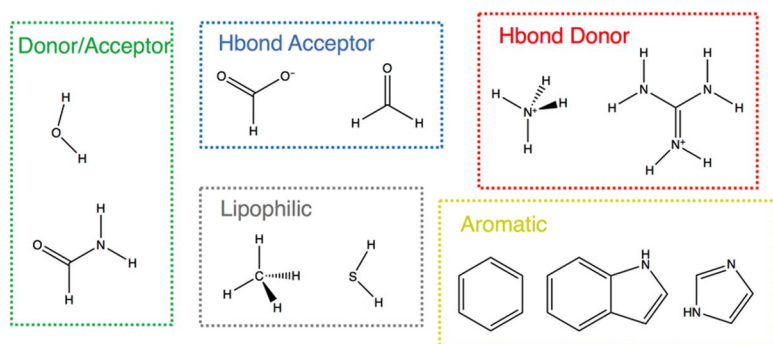


図3. タンパク質構造をprobe化する際に用いたprobe分子。

(3) DEC モデル

本研究で示すMIF計算法は、量子化学計算を用いて実施する。しかし、将来的により大きな系で計算を実施する際には、分子力場関数によって簡便にエネルギー計算ができるとより有益である。そこで、量子化学計算に基づき、電荷分布を明示的に記述することで、ハロゲン結合の取り扱いを可能にする新しい分子モデル(Distributed electron charge: DEC)を考案した²。この分子モデルでは、原子 l に属する電子の密度 ρ^l を以下の式2で表す。

$$\rho^l(\mathbf{r}) = \sum_i \rho^i(\mathbf{r} - \mathbf{R}_i) \quad (2a)$$

$$\rho^i(\mathbf{r} - \mathbf{R}_i) = \sum_n \left\{ \sum_{\mu} c_{\mu}^{i,n} g_{\mu}^{i,n}(\mathbf{r} - \mathbf{R}_i) \right\}^2 \quad (2b)$$

ここで、 $g_{\mu}^{i,n}$ はガウス関数、 $c_{\mu}^{i,n}$ は展開係数、 \mathbf{R}_i は関数の中心である。本分子モデルでは、分子間の静電相互作用を、核-核間、核-電子間、電子-電子間の静電相互作用の和として表す。

4. 研究成果

(1) MIF 計算

図4にCasein Kinase 2(CK2)の阻害剤に対して算出したMIFを一例として示す。これは、CK2/阻害剤複合体構造から阻害剤を抽出し、MIFを計算したものである。なお、算出したMIFを複合体構造に重ねて表示している。図4aは、probe分子として水分子を用いたものである。本計算において、probeとして用いた水分子は水素結合のドナーとして働くようにペクトルMを決めているため、得られるMIFは水素結合が形成される領域を示す。図4aより、水素結合形成領域と結晶水(w4)が重なることが確認でき、阻害剤と結晶水の間の水素結合の形成を示唆している。また、ベンゾイミダゾール環の垂直方向には、XH/ π 相互作用の形成可能領域が形成される。図4bは、probe分子としてNH₃を用いたMIFである。-3~-4 kcal/mol程度のCH/n相互作用形成可能領域が示され、CK2側のカルボニル酸素がこの領域に含まれることがわかる。すなわち、CH/O相互作用の形成を示唆している。また、C-Br結合方向に、-2~-3 kcal/molの相互作用領域がみられる。ここには、CK2のカルボニル基が含まれ、ハロゲン結合の形成を示唆している。以上のように、CK2/阻害剤複合体構造にMIFを重ね合わせて比較した結果、算出したMIFが妥当なものであることが確認できた。¹

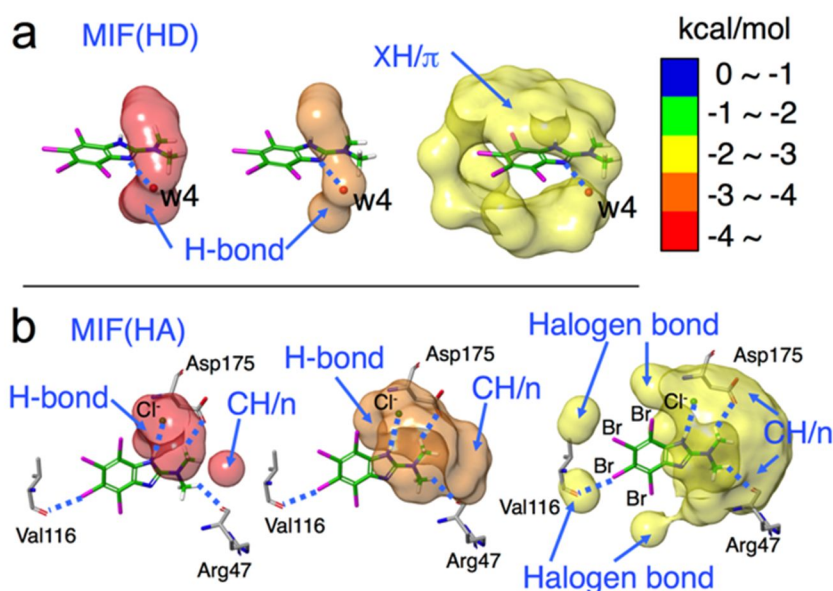


図4 CK2 阻害剤のMIFの一例¹。CK2/阻害剤複合体構造(PDB ID: 1Z0E)から抽出した阻害剤分子を用いてMIF計算を実施。また、タンパク質側のアミノ酸残基も示してある。(a)probeとして水分子を用いて算出したMIF。(b)probeとしてNH₃を用いて算出したMIF。

次に、MIFと式(1)に基づいて算出したCK2/阻害剤間の分子間相互作用の計算結果を示す。図5に、7種類のCK2阻害剤について算出した相互作用エネルギーから各阻害剤の水和エネルギーを差し引いた値と K_i (阻害定数)の実験値との間の相関を示す。比較的良好な相関関係($r^2=0.80$)がみられることを確認できる。以上の解析結果より、考案した計算方法によってMIFが適切に算出でき、見積もった相互作用エネルギーも K_i の実験値と良好な相関を持つことが確認できた。

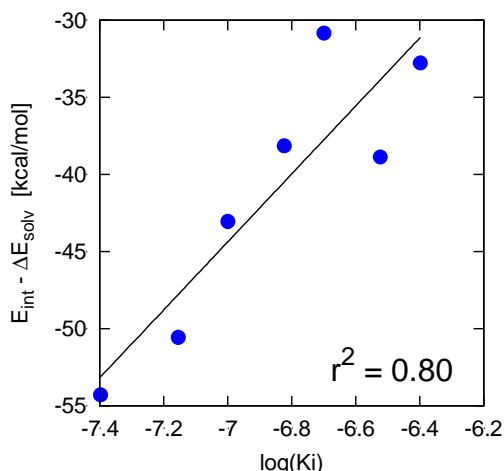


図5. 7種類のCK2阻害剤について算出した相互作用エネルギーから各阻害剤の水和エネルギーを差し引いた値と K_i の実験値との間の相関¹。

(2) PBQM 計算

続いて、タンパク質構造を 11 種の probe で表現してタンパク質/リガンド相互作用を計算する方法(PBQM)について、Chk1/阻害剤の系を用いて検証を行った。フラグメント分子軌道法(FMO法)によって算出された Chk1/阻害剤間の分子間相互作用エネルギー(IFIE_{SUM})が他の研究グループによって公開されている(<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>)。本研究では、公開されている 43 種の Chk1 阻害剤についての FMO 法で算出された相互作用エネルギーを、PBQM 法で見積もられた結果と比較した。この結果を図 6 に示す。図 6 より、両者は高い相関($r^2=0.97$)を示し、PBQM による計算値が FMO をよく再現することが確認できる。

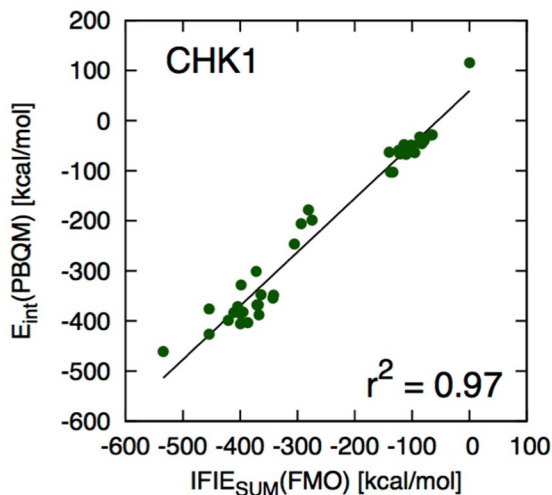


図 6 IFIE_{SUM}(FMO)とPBQMで見積もった E_{int} の相関。

(3) DEC モデル

最後に、 H_2O/X_2 ($X=Cl, Br, I$) モデルを用いた、DEC モデルの検証結果について示す。図 7 に、DEC モデルにより算出した H_2O/X_2 ($X=Cl, Br, I$) モデルの相互作用エネルギー曲線を示す。比較のため、CCSD(T)/aug-cc-pVQZ 計算および、従来の力場関数(charmm)により算出したエネルギー曲線も示す。CCSD(T)計算のエネルギー曲線は、極小点を持ち、ハロゲン結合の形成を示唆している。従来のモデルでは、ハロゲン結合が再現できていない。一方、DEC モデルは、いずれのモデル系においても、CCSD(T)による高精度量子化学計算を適切に再現した。

以上より、電荷分布を明示的に記述する DEC モデルが、ハロゲン結合を記述可能な新しい分子モデルとして有望であると期待できる。

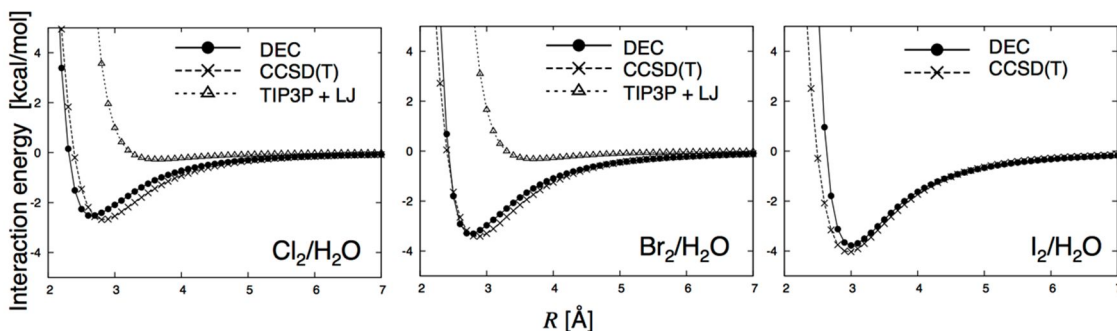


図 7. H_2O/X_2 ($X=Cl, Br, I$) モデルの相互作用エネルギー曲線²。

以上、本研究において考案した MIF 計算法は、ハロゲン結合や弱い水素結合などの非典型非共有結合を記述する MIF を求めることができる。また、MIF に基づいて算出したタンパク質/阻害剤間相互作用エネルギーが、実験で得られた K_i 値とよく相関することが確認できた。さらに、11 種の probe 分子を用いた PBQM 計算によって、FMO と比較しても妥当なタンパク質/リガンド間相互作用エネルギーを見積もれることが確認できた。さらに、DEC モデルがハロゲン結合を記述可能な分子モデルとして有望であることが確認できた。これらの計算法は、本研究において新規に考案した方法であり、構造活性相関研究やインシリコ創薬における新しい方法として活用できる可能性がある。

参考文献

1. D. Hayakawa *et al.* *J. Mol. Graph. Model.* **2020**, *96*, 107515.
2. D. Hayakawa *et al.* *Chem. Phys. Lett.* **2021**, *779*, 138824.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hayakawa Daichi, Sawada Nahoko, Watanabe Yurie, Gouda Hiroaki	4. 巻 96
2. 論文標題 A molecular interaction field describing nonconventional intermolecular interactions and its application to protein/ligand interaction prediction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Graphics and Modelling	6. 最初と最後の頁 107515 ~ 107515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jm gm.2019.107515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa Daichi, Watanabe Yurie, Gouda Hiroaki	4. 巻 779
2. 論文標題 Unpolarizable molecular model describing electron distribution for treating halogen bonds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 138824 ~ 138824
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cpl ett.2021.138824	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa Daichi, Terauchi Nanako, Iwasaki Aika, Watanabe Yurie, Gouda Hiroaki	4. 巻 accepted
2. 論文標題 Systematic preparation method of a molecular model explicitly describing electron distributions for halogen bonds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 早川大地、合田浩明
2. 発表標題 タンパク質-リガンド相互作用解析のためのprobe-based QM modeling 法
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川大地、渡邊友里江、合田浩明
2. 発表標題 高精度タンパク質-リガンド相互作用解析を目指したprobe-based QM modeling法の考案と検証
3. 学会等名 第47回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川大地
2. 発表標題 薬学に関連した生体高分子のin silico解析
3. 学会等名 日本薬学会東海支部特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 早川大地、渡邊友里江、合田浩明
2. 発表標題 Probe-based QM modelingによるタンパク質/リガンド相互作用計算法の検証
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 早川大地、渡邊友里江、合田浩明
2. 発表標題 量子化学計算とプローブ分子に基づいた分子相互作用場の算出とタンパク質 - リガンド相互作用解析への応用
3. 学会等名 第46回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早川大地、渡邊友里江、合田浩明
2. 発表標題 Non-conventional 相互作用を記述可能な分子相互作用場計算法の構築とタンパク質 - リガンド相互作用解析への応用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川大地、渡邊友里江、合田浩明
2. 発表標題 電荷分布を明示的に記述する分子モデル構築のための電子密度フィッティング法
3. 学会等名 第49回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早川大地、渡邊友里江、合田浩明
2. 発表標題 電子密度フィッティング法による電荷分布を明示的に記述する分子モデルの構築
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------