

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23710272

研究課題名(和文) 阻害剤・タンパク質複合体の分子科学計算による定量的構造活性相関手法の構築

研究課題名(英文) Novel QSAR analysis based on protein-ligand interaction using molecular calculation

研究代表者

吉田 達貞 (YOSHIDA, Tatsusada)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・助教

研究者番号：80527557

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：創薬ターゲットとして重要となる幾つかの亜鉛含有タンパク質とその一連の阻害剤と系を対象にQM/MM法、非経験的フラグメント分子軌道法等の分子科学計算を用い、両者の分子間相互作用エネルギーを評価し、自由エネルギー変化の加成性と線形性に基づく新しい定量的構造活性相関(QSAR)手法であるLinear Expression by Representative Energy terms (LERE)-QSAR解析を適用した。その結果、実験的アプローチや従来の古典QSAR解析からは得ることが困難な原子・電子レベルでの阻害メカニズムを定量的に議論し、亜鉛原子の持つ役割の類似・相違点を系統的に明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We examined the atomic and electronic mechanism underlying binding between zinc-containing proteins and a series of ligands, using the QM (Quantum mechanics)/MM (Molecular Mechanics) and ab initio FMO (Fragment Molecular Orbital) calculations and LERE (Linear Expression by Representative Energy terms)-QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) procedure. As a result, the LERE-QSAR procedure demonstrated to quantitatively reveal differences in the binding mechanisms between the several cases involving similar but different zinc-containing proteins at the electronic and atomic levels.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・ケミカルバイオロジー

キーワード：金属タンパク質 定量的構造活性相関 分子間相互作用 分子軌道法 理論・計算化学

1. 研究開始当初の背景

近年の構造生物学の進展に伴う生体高分子の立体構造の決定により、薬物分子の標的となる受容体構造に基づく論理的な医薬品設計 (Structure-Based Drug Design; SBDD)への期待が高まっており、理論・計算化学や情報化学的技術はSBDDにおいて中核的役割を果たすと考えられる。コンピュータを用いた大規模なスクリーニングによるSBDDも盛んに行われるようになってはいるものの、これらの多くの手法では薬物の活性発現メカニズムに対する物理化学的解釈が不明瞭な場合が多いのが問題の一つである。

2. 研究の目的

生体内に豊富に存在し、創薬の標的タンパク質としても高く注目されている亜鉛含有タンパク質の炭酸脱水素酵素、マトリックスメタロプロテアーゼ-9、TNF- α 変換酵素、ヒストン脱アセチル化酵素とこれらのタンパク質に対する阻害剤との複合体系に、量子/古典分子力学計算のハイブリッド法であるQM/MM法や非経験的フラグメント分子軌道(FMO)法を適用し、それらの結合相互作用エネルギーを用いた定量的構造活性相関(QSAR)解析により、実験的アプローチからは定量的に議論することが困難な原子・電子レベルで阻害剤の活性発現メカニズムを物理化学的観点から詳細に理解し、かつ活性発現に必要な阻害剤の構造要件に関する知見を獲得することを目指す。

3. 研究の方法

亜鉛含有タンパク質とその一連の阻害剤の複合体系を解析対象として、我々が提案している自由エネルギー変化の加成性と線形性に基づく新しい定量的構造活性相関(QSAR)解析手法である Linear Expression by Representative Energy terms (LERE)の解析系への適用・有用性の検証を行った。方法論のさらなる精密化のために、結合相互作用エネルギーおよび水和自由エネルギー変化の高精度かつ迅速で実用的な新しい評価方法を導入し、それらの有用性については、幾つかの生体高分子・薬物分子(低分子化合物)との相互作用を想定したモデル系を用いて既存の方法との比較・検証、実際の亜鉛含有タンパク質と阻害剤との複合体系で確認した。

4. 研究成果

亜鉛含有タンパク質である炭酸脱水素酵素、マトリックスメタロプロテアーゼ-9、TNF- α 変換酵素、ヒストン脱アセチル化酵素とそれらの阻害剤との複合体系について、実測の阻害活性から求まる複合体形成に関わる自由エネルギー変化をQM/MM法やFMO法により評価した結合相互作用エネルギー、一般Born式に基づく水和自由エネルギー変化を用いたLERE-QSAR解析により高い化学的精度で再現することができた。従来の古典

QSAR解析による結果との比較から、薬物分子と標的受容体との活性発現に関わる両者の相互作用を直接的に評価する本手法では、物理化学的観点からも活性発現メカニズムの詳細かつ妥当な解釈を行うことが可能であった。これらのLERE-QSAR解析においては、(1)結合相互作用エネルギーの評価の改良として、通常分子軌道法では考慮が困難である分散力相互作用について、タンパク質・阻害剤複合体のような巨大分子系にも化学的精度と計算時間の両面から実用的な古典的な分散力エネルギー補正の方法を新規に提案した。同様に、(2)水和自由エネルギー変化についても、量子/古典化学的連続体モデルのハイブリッド法による評価を提案し、その有用性を確認している。

以上の幾つかの亜鉛含有タンパク質とその阻害剤複合体系に対する解析結果の比較から、いずれの系においても結合相互作用エネルギーと水和自由エネルギー変化の電子的相互作用においては、亜鉛原子と阻害剤との相互作用エネルギーの安定化が複合体形成にとって大きく寄与することを明らかにした。さらに、阻害剤の作用メカニズムについての類似点・相違点を原子・電子レベルで定量的に説明し、亜鉛原子の持つ役割を系統的に理解することができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

Tatsusada Yoshida, Akira Mashima, Katsunori Sasahara, Hiroshi Chuman, A Simple and Efficient Dispersion Correction to the Hartree-Fock Theory, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, Vol. 24, 2014, pp. 1037-1042.

DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.01.020

Seiji Hitaoka, Yuto Shibata, Hiroshi Matoba, Akihiro Kawano, Masataka Harada, M Motiur Rahman, Daisuke Tsuji, Takatsugu Hirokawa, Kohji Itoh, Tatsusada Yoshida, Hiroshi Chuman, Modeling of Human Neuraminidase-1 and Its Validation by LERE-Correlation Analysis, *Chem-Bio Informatics Journal*, 査読有, Vol. 13, 2013, pp. 30-44.

DOI: 10.1273/cbij.13.30

Tatsusada Yoshida, Seiji Hitaoka, Akira Mashima, Takuya Sugimoto, Hiroshi Matoba, Hiroshi Chuman, A Combined QM/MM (ONIOM) and QSAR Approach to the Study of Complex Formation of Matrix Metalloproteinase-9 with a Series of Biphenylsulfonamides - LERE-QSAR Analysis (V), *The Journal of Physical Chemistry B*, 査読有, Vol. 116, 2012, pp. 10283-10289.

DOI: 10.1021/jp305476x

Tatsusada Yoshida, Koji Hirozumi, Masataka

Harada, Seiji Hitaoka, Hiroshi Chuman, Density Functional Theory Study of Hydrogen Atom Abstraction from a Series of *para*-Substituted Phenols: Why is the Hammett σ_p^+ Constant Able to Represent Radical Reaction Rates?, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, Vol. 76, 2011, pp. 4564-4570.
DOI: 10.1021/jo200450p

[学会発表](計 24 件)

吉田 達貞、LERE-QSAR 解析の精密化とその検証、第 41 回構造活性相関シンポジウム、2013 年 11 月 7~8 日、関西学院会館 (兵庫県)

馬島 彬、セリンプロテアーゼ触媒反応の LERE-QSAR 解析 - トリプシンによる置換馬尿酸フェニルの加水分解反応機構、第 41 回構造活性相関シンポジウム、2013 年 11 月 7~8 日、関西学院会館 (兵庫県)

河野 明大、LERE-QSAR 解析による絶対立体配置の識別: インフルエンザ・ノイラミニダーゼとピロリジン系化合物との相互作用解析、2013 年 11 月 7~8 日、関西学院会館 (兵庫県)

坂本 修平、分子科学計算によるアゾール系化合物 - ヒト CYP2B6 複合体における相互作用解析に基づく LERE-QSAR 解析、2013 年 11 月 7~8 日、関西学院会館 (兵庫県)

杉本拓弥、ヒドロキサム酸系 MMP 阻害剤の LERE-QSAR 解析、2013 年 11 月 7~8 日、関西学院会館 (兵庫県)

Tatsusada Yoshida, Estimation of Non-covalent Interactions with a New Efficient Dispersion Corrected HF Approach, 生命医薬情報学連合大会 (CBI/JSBi/Omix 合同大会), 2013 年 10 月 28~31 日、タワーホール船堀 (東京都)

Takahisa Hayashi, Binding Mechanism of KNI-272 with HIV-1 Protease, 生命医薬情報学連合大会 (CBI/JSBi/Omix 合同大会), 2013 年 10 月 28~31 日、タワーホール船堀 (東京都)

Tatsusada Yoshida, LERE-QSAR Analysis of Binding of γ -Lactum Hydroxamic Acid Derivatives with Tumor Necrosis Factor-Alpha Converting Enzyme, 生命医薬情報学連合大会 (CBI/JSBi/Omix 合同大会), 2013 年 10 月 28~31 日、タワーホール船堀 (東京都)

Tatsusada Yoshida, Estimation of Non-covalent Interactions with a New Efficient Dispersion Corrected HF Approach, 7th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources, 2013 年 10 月 8~12 日、Grand Hilton Seoul (韓国・ソウル)

山内 香子、LERE-QSAR 解析による

bilinear model の新しい解釈: トリアジン誘導体とジヒドロ葉酸還元酵素との複合体形成、第 40 回構造活性相関シンポジウム、2012 年 11 月 29~30 日、愛知県岡崎市図書館交流プラザ・りぶら (愛知県)

馬島 彬、LERE-QSAR 解析の酵素触媒反応への適用: トリプシンによる置換馬尿酸フェニルの加水分解反応のミカエリス・メンテン定数および反応速度定数の定量的解析、第 40 回構造活性相関シンポジウム、2012 年 11 月 29~30 日、愛知県岡崎市図書館交流プラザ・りぶら (愛知県)

杉本 拓弥、A Combined QM/MM (ONIOM) and QSAR Approach to the Study of Complex Formation of Matrix Metalloproteinase-9 with a Series of Biphenylsulfonamides in Comparison of that of bovine Carbonic Anhydrase II with a Series of Benzenesulfonamides -Comparative LERE-QSAR Analysis-, 第 40 回構造活性相関シンポジウム、2012 年 11 月 29~30 日、愛知県岡崎市図書館交流プラザ・りぶら (愛知県)

的場 弘、非経験的分子軌道法計算を用いたリレンザおよびその誘導体とインフルエンザ・ノイラミニダーゼとの結合自由エネルギー変化の QSAR 解析 - Fragment Based LERE-QSAR、第 40 回構造活性相関シンポジウム、2012 年 11 月 29~30 日、愛知県岡崎市図書館交流プラザ・りぶら (愛知県)

相原 薫、 β -セクレターゼ阻害剤の Lead Evolution と Optimization: 分子科学計算による薬物-タンパク質間相互作用からの定量的考察、第 40 回構造活性相関シンポジウム、2012 年 11 月 29~30 日、愛知県岡崎市図書館交流プラザ・りぶら (愛知県)

比多岡 清司、リガンド-タンパク質の複合体形成に及ぼす溶媒効果の検討: LERE-QSAR 解析における水和自由エネルギー項の定量的評価、リガンド-タンパク質の複合体形成に及ぼす溶媒効果の検討: LERE-QSAR 解析における水和自由エネルギー項の定量的評価、第 40 回構造活性相関シンポジウム、2012 年 11 月 29~30 日、愛知県岡崎市図書館交流プラザ・りぶら (愛知県)

Seiji Hitaoka, A New Efficient Approach to Solvation Energy Change Associated with Complex Formation of Ligand with Protein: Critical Comparison of Various Solvation Energy Calculations, 生命医薬情報学連合大会 (CBI/JSBi/Omix 合同大会), 2012 年 10 月 14~17 日、タワーホール船堀 (東京都)

Hiroshi Matoba, A Novel Fragment Based QSAR Using FMO and LERE: Binding Affinity of Relenza and Its Analogues with

Influenza Virus Neuraminidase、生命医薬情報学連合大会 (CBI/JSBi/Omix 合同大会)、2012年10月14~17日、タワーホール船堀 (東京都)

Akira Mashima、A Novel and Consistent Approach to Enzymatic Reactions Using Ab Initio MO Calculations: Trypsin Catalysis of a Series of Substrates、生命医薬情報学連合大会 (CBI/JSBi/Omix 合同大会)、2012年10月14~17日、タワーホール船堀 (東京都)

吉田 達貞、古典 QSAR 解析における p^+ の理論的解釈 -密度半関数法分子軌道計算に基づく *para*-置換フェノールの水素引き抜き反応に関する解析-、第 39 回構造活性相関シンポジウム、2011 年 11 月 28~29 日、東京理科大学薬学部 (東京都)

比多岡 清司、Why Does Tamiflu Have a Branched Alkoxy Side Chain?、第 39 回構造活性相関シンポジウム、2011 年 11 月 28~29 日、東京理科大学薬学部 (東京都)

- 21 比多岡 清司、インフルエンザノイラミニダーゼ - シアル酸誘導体複合体相互作用の非経験的フラグメント分子軌道法に基づく相関解析 (LERE-QSAR)、第 39 回構造活性相関シンポジウム、2011 年 11 月 28~29 日、東京理科大学薬学部 (東京都)

- 22 山内 香子、Molecular Calculation on Complexes of DHFR with Substituted Triazines、CBI/JSBi 2011 合同大会、2011 年 11 月 8~9 日、神戸国際会議場 (兵庫県)

- 23 相原 薫、Interpretation on Structural Transformation of BACE-1 Inhibitors Using Fragment Molecular Orbital Calculations、CBI/JSBi 2011 合同大会、2011 年 11 月 8~9 日、神戸国際会議場 (兵庫県)

- 24 比多岡 清司、Linear Expression by Representative Energy Terms Analysis on Binding Affinity of Sialic Acid Analogues with Influenza Virus Neuraminidase-1-Why Does Tamiflu Have a Branched Alkoxy Side Chain?-、CBI/JSBi 2011 合同大会、2011 年 11 月 8~9 日、神戸国際会議場 (兵庫県)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/ana>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 達貞 (YOSHIDA, Tatsusada)
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・助教
研究者番号：80527557