

RX02

インシリコ創薬システム、Docking Study with HyperChem (DSHC)と Homology Modeling Professional for HyperChem (HMHC)による

創薬基盤技術の高度化

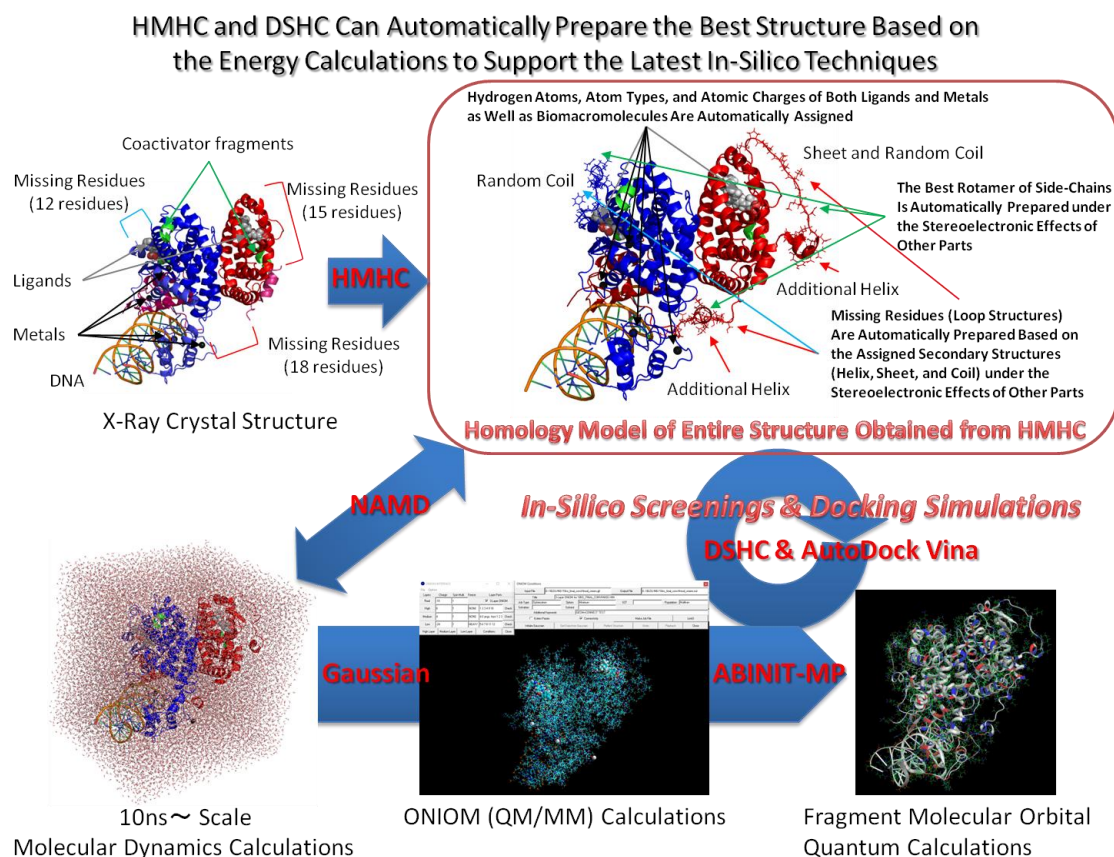
○辻 一徳¹

¹分子機能研究所(〒341-0037 埼玉県三郷市高州 2-105-14)

2006年に演者が研究開発製品化した *Docking Study with HyperChem (DSHC)* は精密なドッキングシミュレーションからクラスターを利用したインシリコスクリーニングまで実施でき、前年にリリースした *Homology Modeling Professional for HyperChem (HMHC)* と連携して構造ベース創薬全般をカバーする国産初の画期的インシリコ創薬システムとして世界中から注目された[1,2]。DSHC は生体高分子システムに含まれる分子や金属原子からの立体・電子効果を一切無視することのない既存システムで唯一の非グリッドアルゴリズムを採用し、生体高分子側と試行化合物の両者をフレキシブルに取り扱え、誘導適合効果を考慮したフレキシブルドッキングシミュレーションを実施できる。シミュレーションは試行化合物のコンフォメーション毎に任意半経験分子軌道法で電子の再配置を考慮した電荷を利用することもでき、真空状態から溶媒和条件下で実施できる。12種類もの力場と4種類の極小化アルゴリズムを自由に選択でき、All Atom条件とUnited Atom条件も自由に部分構造や全体構造に適用できる。更に、リガンド結合部位とその部位での潜在的なファーマコフォアを高精度に予測するPIEFIIアルゴリズムを搭載し[3]、得られてくる最安定複合体構造は正確に結晶構造(実験結果)を再現するなど、当時のみならず現在の技術水準を大きく凌ぐ性能を誇っている。HMHCはそれまで確立した手順がなかったタンパクホモロジーモデリング過程を科学的根拠に基づいて標準化した最初のシステムであり、全てのホモロジーモデリング作業をエネルギーベースで実施でき、常に同じ結果が再現される。共有結合した低分子化合物も量子力学/分子力学(QM/MM)法によりモデリングでき、無制限長の挿入配列がある場合にも独自に開発した高精度二次構造予測アルゴリズムと連携した*ab initio*立体構造予測技術を搭載しており、鋳型に含まれる分子や金属原子からの立体・電子影響下に、真空条件から溶媒和条件下で各種力場でモデリングできる。鋳型から抽出したその他生体高分子(タンパクや核酸など)、低分子や金属原子も含めて生体高分子システム全体構造を容易に高精度にモデリングできる。Gaussianプログラムと高度に連携して、生体高分子システム全体構造を高精度に精密化できる。更に、世界初の完全自動ONIOMインターフェイスを搭載しており、力場レベルで精密化した生体高分子システム全体構造の量子力学計算まで実施可能になっている。DSHCとHMHCでは、ユーザーはテキストベースのパラメータファイルの作成を一切気にする必要がなく、GUIベースでアイコンをクリックするだけで目的を達成できる。このことも本システムの特徴の一つである。もちろん、詳細なパラメータファイルと出力ファイルは自動で準備される。開発から10年以上経過しているが、この間にも時代のニーズに対応した機能を追加し改定を行ってきた。インシリコ創薬、特に、構造ベース創薬(SBDD)のニーズは益々高まってきており、今回の大幅機能強化に繋がった。最新バージョンでは、DSHCはAutoDock Vinaプログラムによるインシリコスクリーニングをサポートし、DSHCに搭載される各種ドッキング・バーチャルスクリーニングアルゴリズムと同時に利用でき、様々に連携して高速・高精度ドッキングスクリーニング及びシミュレーションを可能にした。HMHCは分子動力学計算(MD)プログラムNAMD(VMD)及びフラグメント分子軌道計算(FMO)プログラムABINIT-MP(BioStationViewer)やGAMESS(Fu/Facio)と互換性を確保し、10~100ナノ秒スケールのMD計算と連携でき、ONIOM法で精密化した後に、FMO法で全系量子力学計算をシームレスに実施できるよう高度化を図り、次世代インシリコ創薬・分子設計統合システムへと進化している。

これまでに次世代分子設計法の高度化を目的とし、リガンド結合によるレセプター立体構造制御機構やアゴニズム・アンタゴニズムメカニズムの解明研究で成果を示してきた。特に、核内受容体スーパーファミリーにおいて、一次構造で進化的に保存されたアミノ酸のうち特徴的なアミノ酸(シグナルアミノ酸)が三次構造形成過程で局所的なモチーフ構造を形成することにより、

共通の全体フォールド(正準フォールド)を決定づけるとするフォールディング機構を発見し[4]、局所モチーフ構造を安定化するリガンドがアゴニスト、不安定化するリガンドがアンタゴニスト活性を示すとする電子レベル(量子論)でのアゴニズム・アンタゴニズム理論を提唱してきた[4,5]。この研究は、リガンド選択性やレセプターサブタイプ選択性に関するリガンド認識メカニズムの解明研究に発展し[6]、リガンドの結合親和性がダイマーパートナーなどからのアロステリックな影響も含む生体高分子システム全体構造に依存することを全系量子力学計算により初めて実証に成功したほか[7]、リガンドエントリーに関する動作原理を量子化学計算と分子動力学計算で実証し、アポ体構造からホロ体構造への構造遷移のシミュレーションの成功と、構造遷移に関わるドライビングフォースも電子レベルで明らかにするなど[8]、*DSHC* と *HMHC* に搭載される創薬基盤技術は次世代分子設計法として革新的な成果を示し続けている。



参考文献

1. 辻一徳. 有機合成化学者のための論理的ドラッグデザイン, 分子機能研究所, **2006**.
2. 辻一徳. 構造ベース創薬支援システム、HMHC および DSHC の開発. *Mol. Sci.*, 1, NP004, **2007**.
3. 辻一徳. 生体高分子における相互作用部位の予測方法, JP2007-299125, **2006**.
4. Motonori Tsuji. Local Motifs Involved in the Canonical Structure of the Ligand-Binding Domain in the Nuclear Receptor Superfamily. *J. Struct. Biol.*, 185, 355-365, **2014**.
5. Motonori Tsuji. Antagonist-Perturbation Mechanism for Activation Function-2 Fixed Motifs: Active Conformation and Docking Mode of Retinoid X Receptor Antagonists. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 31, 577-585, **2017**.
6. Motonori Tsuji, Koichi Shudo, Hiroyuki Kagechika. Docking Simulations Suggest that All-*trans* Retinoic Acid Could Bind to Retinoid X Receptors. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 29, 975-988, **2015**.
7. Motonori Tsuji, Koichi Shudo, Hiroyuki Kagechika. Identifying the Receptor Subtype Selectivity of Retinoid X and Retinoic Acid Receptors via Quantum Mechanics. *FEBS Open Bio.*, 7, 391-396, **2017**.
8. Motonori Tsuji. A Ligand-Entry Surface of the Nuclear Receptor Superfamily Consists of the Helix H3 of the Ligand-Binding Domain. *J. Mol. Graph. Model.*, 62, 262-275, **2015**.

* Correspondence Author: Motonori Tsuji (E-mail: motonori@molfuction.com)