

PIEDA-based PLIF: FMO 計算に基づく PLIF 解析法の開発

創薬において、標的タンパク質とリガンドの相互作用を精密に理解することは、薬効や選択性の向上において重要な鍵となります。量子化学計算手法である FMO-PIEDA 法によるエネルギー成分の分解は、単一のリガンドと受容体間の相互作用を分子軌道レベルで詳細に解析するのに有効です。一方、統合計算化学システム MOE に搭載されている PLIF 法はアミノ酸残基-リガンド間の接触を相互作用タイプ別に符号化するため、複合体間の効率的なパターン比較が可能です。そこで弊社では、PIEDA 由来の相互作用エネルギーを PLIF に統合し、親和性や選択性に関与する主要な相互作用タイプを抽出することで、複数の複合体間の比較を可能にする新たな手法「PIEDA-based PLIF」を開発しました。

■ PLIF 解析

PLIF (Protein Ligand Interaction Fingerprints) 解析は、MOE に搭載されている代表的な相互作用解析手法の一つです。タンパク質とリガンド間の接触を、「どの残基が」「どのタイプの相互作用を示すか」という情報をもとに、バイナリーのフィンガープリントに変換します (図 1)。

水素結合、イオン結合、アレーン相互作用といった多様な相互作用を個別に認識できるため、複数の複合体間で「共通して関与する残基」や「薬理活性基に特徴的なパターン」を容易に抽出できます。得られたフィンガープリントデータは、クラスタリングや類似性解析、活性予測モデルの構築など、多彩なデータ解析に利用可能です。

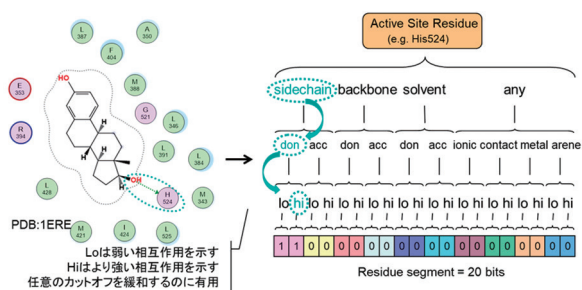


図 1. 従来の PLIF で使用される相互作用フィンガープリント表現

■ PIEDA による相互作用エネルギーの PLIF への応用

PIEDA (Pair Interaction Energy Decomposition Analysis、ペア相互作用エネルギー分解解析)¹⁾は、FMO 法によって得られた IFIE (Inter-Fragment Interaction Energy、フラグメント間相互作用エネルギー)²⁾を、以下の 4 つの物理化学的成分に分解します。

- ES (Electrostatic): 静電相互作用エネルギー
- EX (Exchange Repulsion): 交換反発エネルギー
- CT+mix (Charge Transfer and Mixing): 電荷移動・混合項
- DI (Dispersion): 分散エネルギー

これにより、相互作用の強さだけでなく「どの物理的要因が相互作用を支えているか」を詳細に理解することが可能になります。例えば、あるリガンドが静電的要因で

高い親和性を示すのか、あるいは分散力による疎水的補強が支配的なのかを明確に区別できます。

弊社では、従来の PLIF (MOE-PLIF) (図 1) における“相互作用タイプ”の代わりに、PIEDA で得られる 4 つのエネルギー成分を指標として利用する「PIEDA-based PLIF」を開発しました (図 2)。本手法は、FMO DB³⁾に登録された FMO 計算結果 (*.out ファイル) から PIEDA 値を読み取り、それを PLIF の入力データへ変換します。

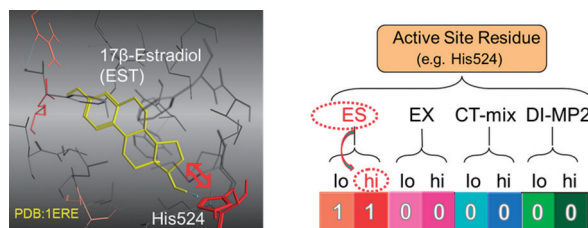


図 2. PIEDA に基づく相互作用フィンガープリント表現

■ エストロゲン受容体 α を例とした PIEDA-based PLIF 解析

PIEDA-based PLIF の適用例として、FMO DB から取得した 59 種のエストロゲン受容体 α (ER α) 複合体のうち、固有のリガンドをもつ 22 種の複合体を選定し、解析を行いました (図 3A)。複合体構造は MOE を用いて FMO 計算向けに前処理を実施し、得られた PIEDA の出力から相互作用エネルギーを抽出しました。

PIEDA-based PLIF では、相互作用の強さを定義するために全データの上位 50% の平均値を弱い相互作用の閾値、上位 50% の平均値 + 2 σ 値を強い相互作用の閾値としました。その結果、選定した複合体は二つの明確なクラスターに分類されました (図 3B)。

クラスター1 はアゴニスト型リガンドを多く含み、クラスター2 は SERMs (選択的エストロゲン受容体モジュレーター) 型リガンドが中心でした。これは、従来の MOE-PLIF でも得られていた分類結果と概ね一致しました。

特筆すべきは、PIEDA-based PLIF では各クラスター間の相互作用エネルギー構成の違いを明確に定量化できた点です。水素結合に対応する ES 成分や、芳香族スタッキングに対応する DI 成分の差異が可視化され、リガンドの特性をより精密に把握できました。

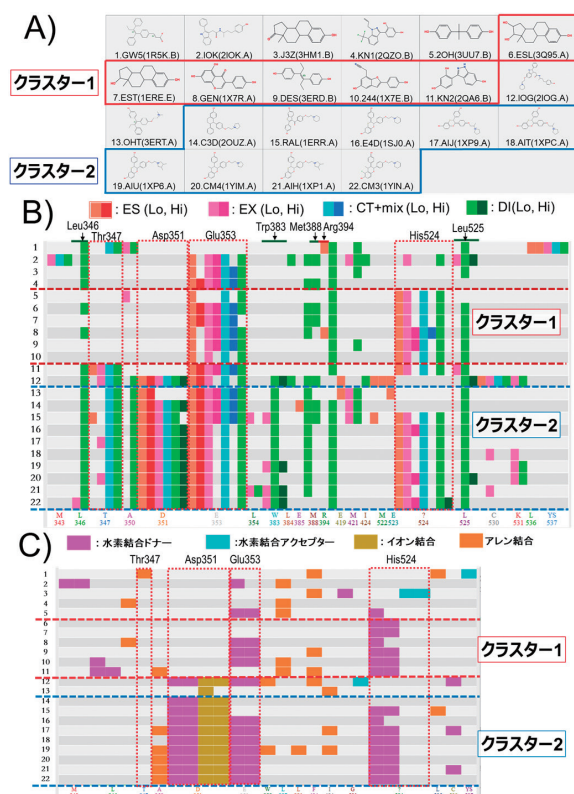


図3. A) 解析に利用したリガンド (クラスター表記は MOE-PLIF に基づいて分類)。B) PIEDA-based PLIF とクラスターリングによる相互作用パターン分類。C) 同じサンプルの MOE-PLIF による解析結果。

■ 従来手法では未検出の相互作用も捕捉

PIEDA-based PLIF の有効性を示す具体例として、Thr347 および Glu353 残基での相互作用が挙げられます。

MOE-PLIF では、Thr347 と SERM 型リガンドとの相互作用はほとんど検出されませんでした (図 3C)、PIEDA-based PLIF では DI および CT+mix が有意に寄与していることが明らかになりました。

また、Glu353 については、MOE-PLIF で検出された水素結合に加え、PIEDA により EX 成分が強く関与していることが確認されました。これは、電子雲の重なりが増加することで、電荷移動と静電相互作用が協調的に働いていることを示唆します。

さらに、Asp351 では ES と CT+mix の強い寄与が見られ、MOE-PLIF で観察された水素結合およびイオン結合の寄与と整合する結果が得られました。

これらの知見は、相互作用の物理的起源をより深く理解するうえで重要な示唆を与えます。

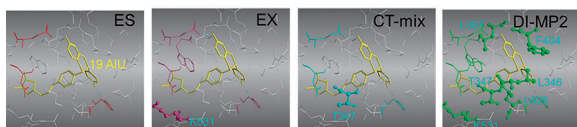


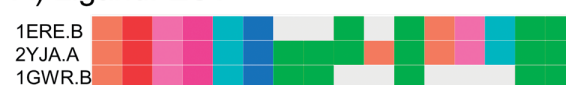
図4. PIEDA に基づく各相互作用におけるアミノ酸残基の着色。強い相互作用は濃い色で示す。PIEDA-based PLIF のみで検出された相互作用に関与する残基は、球棒モデルで表示。

■ 座標差による影響と解析上の留意点

同一リガンドでも、PDB に登録された異なる立体構造 (PDB ID) の間で座標に相違が存在する場合、PIEDA 値に差異が生じることがあります。さらに、同一 PDB ID 内でも多量体中の異なるサブユニット間でわずかな相互作用の違いが確認されました (図 5)。

このため、エネルギー比較を行う際には、構造整合性の確保や、同一基準での構造最適化が重要です。こうした点を踏まえることで、より再現性の高い比較解析が可能です。

A) Ligand: EST



B) Ligand: RAL

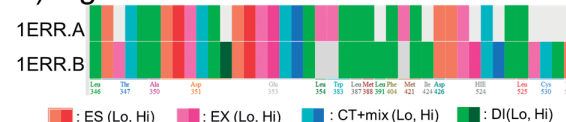


図5. 同一の複合体構造内で相互作用パターンにわずかな差異が生じる例。A) 異なる PDB ID を持つ同一の複合体。B) 同一 PDB ID 内の多量体における異なる複合体。

■ まとめ

本稿では、FMO 計算に基づく PIEDA エネルギー成分を PLIF フレームワークに統合し、22 種類の ERα 複合体におけるリガンド-受容体相互作用を定量的に比較しました。結果として、PIEDA-based PLIF は MOE-PLIF の結果と整合性を保ちつつ、より詳細で物理化学的に解釈可能な情報を提供しました。

特に、Thr347 や Trp383 などで検出された弱い CT+mix および DI 相互作用、Glu353 での強い EX 成分など、従来手法では見逃されていた相互作用を検出できました。さらに、Leu346、Met388、Arg394、Leu525 といった残基において新たな DI 成分が同定され、相互作用ネットワークの全体像をより精密に把握できました。

これらの成果は、単なる構造比較にとどまらず、エネルギーに基づく定量的指標を用いて標的タンパク質とリガンドの相互作用の特性を理解するという、新たな解析パラダイムを提示します。PIEDA-based PLIF は、従来の PLIF を補完し、相互作用メカニズムの深い理解と合理的なリガンド最適化設計を支援する強力なツールとなることが期待されます。

■ 参考文献

- 1) Fedorov, D. G.; et al. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28* (1), 222–237.
- 2) Kitaura, K.; et al. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *313* (3), 701–706.
- 3) Takaya, D.; et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, *61* (2), 777–794.