



結合自由エネルギー推算ツール「Hyde」応用事例

Hydeは、リガンドと受容体の複合体構造から結合自由エネルギー (Hydeスコア) を推算するツールです。Hydeスコアは、水素結合エネルギーと脱水和エネルギーの合算値として求められ、様々な分子系のドッキングスコアとして利用できます。また、Hydeスコアは原子毎に色や数値で表示でき、分子編集機能と組み合わせることにより結合部位内でのリード最適化にも利用できます。ここでは、Hydeとドッキングツール「FlexSIS」を組み合わせた化合物スクリーニングの例と、Hydeを用いたGPCR-リガンド間の相互作用解析の例を紹介します。

■化合物スクリーニング

ドッキングシミュレーションを用いた化合物のバーチャルスクリーニングは、新規リード化合物の探索において非常に有効な手段です。ここでは、BioSolveIT社のドッキングツール「FlexSIS」とHydeを組み合わせることで化合物スクリーニングに応用した例を紹介します。FlexSISのみを使用し評価した場合 (a) と、FlexSISとHydeを組み合わせ評価した場合 (b) でROC曲線を作成し、Active/Decoy化合物の分離の予測性能を比較しました。サンプルとしてDUD¹⁾から得たPPAR γ とACEの2つの分子系を用いました。各分子系のActive/Decoy化合物の数は以下の通りです (表1)。

表1 PPAR γ 、ACEにおけるActive/Decoy化合物数

	PPAR γ	ACE
Actives	81	49
Decoys	2906	1727
Total	2987	1776

各受容体構造もDUDから入手し、HydeのGUIであるLeadITを用いて水素原子付加などの前処理を行い、FlexSISを用いて化合物をドッキングさせました。図1の (a) はFlexSISのスコアを使用して、化合物を順位付けた時のROC曲線、(b) は各化合物について上位25件のドッキングモデルを抽出し、Hydeを用いて再スコアリングし順位付けた時のROC曲線です。

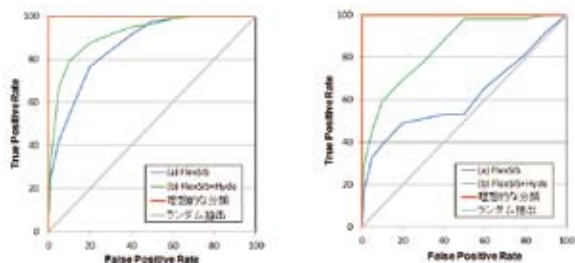


図1 PPAR γ (左)、ACE (右)のROC曲線 (青: 手法a、緑: 手法b、赤: 理想的な分類、灰: ランダム抽出)。

どちらの系も、Hydeを組み合わせた結果 (b) の方が理想的な分離に近いことが分かります。予測能を示すROC曲線下の面積 (最大値1) も、PPAR γ の場合で (a) 0.86から (b) 0.92、ACEの場合で (a) 0.62から (b) 0.88に向上しました。

■複合体の相互作用解析とリード最適化

ヒトアデノシンA2A受容体とリガンドの結晶構造 (PDB: 3EML) を用いて、Hydeによる相互作用解析と化合物デザインに応用した例を紹介します。

まず、FlexSISを用いてリガンドの再ドッキングを行いました。トップランクのドッキングモデルと結晶構造とのRMSD値は1.02Åで、結晶構造をよく再現することができました。図2はトップランクのドッキングモデルをHydeを用いて評価した結果です。各原子をHydeスコアの寄与で色付けており、 $\Delta G > 0$ の原子は赤、 $\Delta G < 0$ の原子は緑で表現しています。また全体の ΔG は-37 kJ/molとなり、 ΔG から換算された K_i 値は数nMで、実験値 ($K_i = 0.8$ nM)²⁾と近い値が得られました。



図2 左: FlexSISで得たドッキングモデルを原子毎のHydeスコアで色付け。右: ドッキングモデルにおける ΔG 、Ligand Efficiency (LE)、 ΔG から換算された K_i 値。

図2の丸印の窒素原子は、近傍の受容体原子の脱水和エネルギーが-1.0 kJ/molであるにも関わらず、この窒素原子自身の脱水和エネルギーが+4.6 kJ/molであるため、計+3.6 kJ/molとなり赤く色付けられています。この窒素原子を疎水的な炭素原子に変換することで、受容体との疎水性相互作用が期待でき、親和力が改善する可能性があります。LeadITの分子編集機能を用いて、原子を編集した結果が図3です。丸印の炭素原子は緑に色付けられ、全体の ΔG 、LEも改善されています。



図3 リガンドの窒素原子を炭素原子に変更しHydeで評価した結果

1) DUD (<http://dud.docking.org/r2>)

2) Monica Mantri et al., *J. Med. Chem.* 2008, 51, 4449-4455.