



SeeSARによるリガンド結合親和性の推算

独 BioSolveIT 社のSeeSARは、メディシナルケミストのための受容体構造を用いたリード化合物最適化ツールです。SeeSARは、リガンド原子ごとの結合自由エネルギーによる色付けと、原子の存在しない空間の検出、分子編集機能を組み合わせて、リガンド構造の置換基を変更した際のリガンド-受容体間相互作用への影響を予測することができます。また、ドッキングシミュレーション後のリガンド結合構造の評価にも利用できます。ここでは、置換基におけるリガンドの結合親和性の変化と再ドッキングによる結合親和性の改善例について紹介します。

マジックメチル効果の再現

置換基としてメチル基を導入することによって結合親和性が改善することは、「マジックメチル(Magic Methyl)効果」と呼ばれます。例えば、ビフェニル化合物のR₁位にメチル基を付加すると、結合親和性が高くなることが実験で明らかにされています¹⁾(図1)。

ここでは、化合物の一部の置換基を改変した場合の、リガンドの結合親和性の実験値とSeeSARによる推算値の変化を比較します。

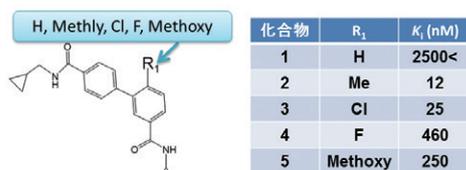


図1 p38αMAP キナーゼ阻害剤の置換基を変化させた場合のp38αMAP キナーゼに対する結合親和性(実験値)

SeeSARはリガンドの構造を編集し、即座に原子毎のΔGの寄与の推算を行うことができます。R₁位にメチル基が付加されたp38αMAPキナーゼ阻害剤との複合体構造(PDB ID: 3D7Z)を読み込み、メチル基を他の置換基に変換し、図1のR₁位の各置換基を持つ構造を作成します。化合物を編集後、原子毎の結合自由エネルギー寄与を表示します(図2)。

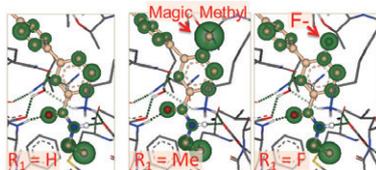


図2 キナーゼ阻害剤のマジックメチル効果(PDB ID: 3D7Z)

各原子のΔGの大きさに応じて緑(マイナス)、赤(プラス)の球の大きさで表現します。R₁位にメチル基を導入した際は、メチル基の炭素原子が大きな緑色の球で表示され、結合親和性の向上に寄与していることがわかります。導入したメチル基の炭素原子のΔGは-9 kJ/molとなります。フルオロ基を導入した場合はフッ素原子のΔGは-4.3 kJ/molとなり、置換基導入による結合親和性の向上への寄与はメチル基より小さいことがわかります。メチル基をはじめクロロ基、フルオロ基、メトキシ基を付けた場合の結合親和性(K_i値)を推算した結果、実験値と高い相関が見られました(図3)。ここで、LLEはLipophilic Ligand Efficiencyであり、置換基変化による影響が殆ど見られないことがわかりました。

#	Name	Estimated Affinity			LLE
		nM	μM	mM	
1	H	2500<			0.1
2	Me	12			0.1
3	Cl	25			0.1
4	F	460			0.1
5	Methoxy	250			0.1

図3 SeeSARによる結合親和性(K_i値)の推算

ドッキングシミュレーションによるリガンド構造の再配置

SeeSARは、ドッキングシミュレーション後の構造に対して結合親和性を評価することができます。X線結晶構造において、実験値との乖離が大きい場合は、ドッキングシミュレーションでリガンドを再配置し、SeeSARによる評価を併用することで、より結合親和性の高い配座を得ることができます。p38αMAPキナーゼと阻害剤ビフェニルアミドとの複合体の結晶構造(PDB ID: 2ZB1)をSeeSARで読み込み、リガンドのK_i値を推算すると77 mM以上7700 mM未満と算出されます。実験値は480 nMであり¹⁾、結晶構造のままでは、実験値と計算値との隔たりが大きいことがわかります。ここで同リガンドをFlexSISにより再配置し、X線構造と類似の配置を得ました(RMSD: 0.66 Å)。そのリガンドのK_i値を推算すると、4 nM以上348 nM未満と算出され、実験値により近い値を得ることができました。この時、リガンドの酸素原子のΔGは新たに受容体との間に水素結合が形成されることで20.7 kJ/molから0.6 kJ/molになり、原子単位でも、より安定化していることが確認できました(図4)。

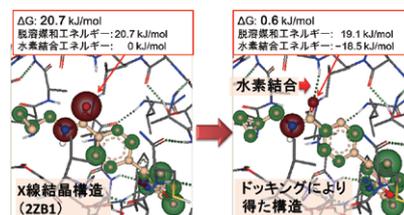


図4 リガンド再配置によるΔGの改善

まとめ

SeeSARを活用することで、次のようなことができます。

- ・リガンドの置換基を変えた際の受容体に対する結合親和性の評価や相互作用状態を原子毎の結合自由エネルギーによって評価することができます。
- ・既存の受容体-リガンド複合体構造に対して、ドッキングシミュレーションを行い、SeeSARで再評価を行うことで、妥当な原子間相互作用を有するリガンド配座を得ることができます。

1) Angell, R. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 4428-4432.