

# MOE -応用事例:タンパク質-リガンド相互作用解析-

昨年リリースされたMOE 2007.09では立体構造に基づく分子設計を行うための新機能としてProtein-Ligand Interaction Fingerprints (PLIF) 解析という機能が搭載されました。この機能を利用することで、リガンドとタンパク質活性部位との間の相互作用をフィンガープリントに変換し、解析することができます。今回はこのPLIFを利用した応用事例を紹介します。

## ドッキング計算 (MOE-Dock)

Cdk2 (PDBコード1GIH) のキナーゼとリガンドのドッキング計算をMOE-Dockを使用して行いました (エネルギー極小化計算オプション使用)。また、リガンドには1GII、1GIJの2分子も含め、計算結果では各分子について24~29ポーズが得られました。

## PLIF解析

得られたドッキングの結果についてPLIF解析を行いました。PLIF解析により、リガンドとタンパク質活性部位との相互作用を残基ごとに相互作用の種類で分類しフィンガープリントにコード化します。このフィンガープリントを利用し、頻度の高い残基-リガンド間の相互作用のバーコード表示 (図1)、ヒストグラム表示が行えます。

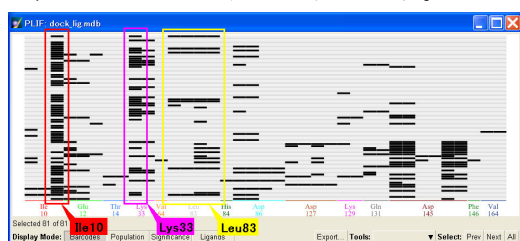


図1 PLIFバーコード表示

図1では縦の列は残基ごとの相互作用を意味し、横の行はドッキング結果の各ポーズを意味します。相互作用のある部分が黒く表示されます。1GIHの結晶構造 (最初の行) では、Ile10はContact (赤)、Lys33は弱いAcceptor (紫)、Leu83は強いDonorとAcceptor (黄)の相互作用があることがわかりました。

## PLIF解析Tools

### ◆Similarity

PLIF解析Toolsの一つSimilarityを使用して結晶構造 (1GIH) との相互作用の類似度を計算し、ドッキング計算結果から結晶構造と類似度の高いポーズを選択しました (図2)。

この選択されたポーズの状態と、各結晶構造のリガンドとの重原子のRMSDを計算したところ、

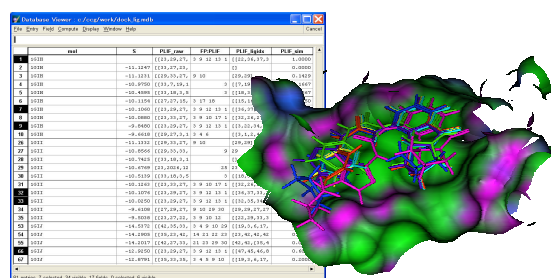


図2 ドッキング結果の中から結晶構造とPLIFの類似度が高いポーズを選択した状態

1GIHは0.577Å、1GIIは0.438Å、1GIJは1.71Åと、ドッキング計算結果の中から最も結晶構造に近いポーズを選択することが可能でした。

### ◆QueryGenerator

QueryGeneratorでは選択されたエン트리、あるいは計算により求められた活性ポーズから共通する相互作用部位を抽出し、ファーマコフォアモデルを自動的に作成することができます。排除体積を付加する機能も備えます。作成されたモデルは、従来のファーマコフォアモデルと同様に保存や検索などが行えます。

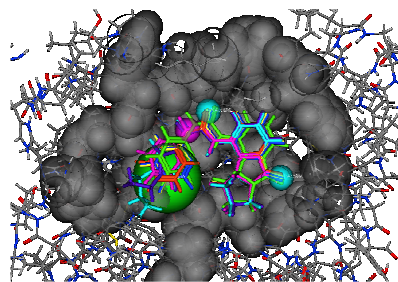


図3 選択されたエン트리から作成したファーマコフォアモデル (緑:疎水性基、水色:水素結合受容体、紫:水素結合供与体、灰色:排除体積)

その他、出現頻度で相互作用を選択したり、選択した相互作用のスコアをデータベースに出力するBitSelector、活性ポーズの予測を行うPoseSelectorの機能があります。

このようにPLIF解析はリガンドとタンパク質間の相互作用を解析するユニークなツールであり、今回のようなドッキング計算結果の絞り込みやファーマコフォアクエリ作成などに応用できます。