統合計算化学システム

MOE：AutoGPAの新機能

CHEMICAL COMPUTING GROUP

AutoGPA[1]はCoMFA法[2]に基づいた3D-QSAR解析を行うMOEのアドオンプログラムです。次バージョンでは、CoMSIA法[3]に基づいた3D-QSAR解析の機能が追加されます。三次元記述子として、水素結合のドナー／アクセプターや芳香環のファーマコフォア、部分電荷、LogP、モル屈折などの幅広い特性が利用できます。本稿では、AutoGPAのCoMSIA法について紹介します。

CoMSIA法

3D-QSAR法[4]は、活性化合物が受容体に結合する際の配座（活性配座）を仮定し、三次元空間上での構造活性相関を解析する手法です。代表的な3D-QSAR法には、CoMFA法とCoMSIA法があります。CoMSIA法では、空間上に格子点を配置して、各格子点上のプローブ原子に対する活性化合物の物理化学的な特性の類似度を三次元記述子として利用します（図1）。物理化学的な特性には、主に原子半径、部分電荷、疎水性が利用されます。CoMFA法では、静電ポテンシャルやvdWポテンシャルを三次元記述子として利用しますが、原子に近い格子点でそれらのポテンシャルが発散するという問題があります。CoMSIA法では、三次元記述子として利用する類似度はプローブ原子と活性化合物の原子との距離を変数に持つガウス関数で計算されるため、そのような問題が生じないという利点があります。

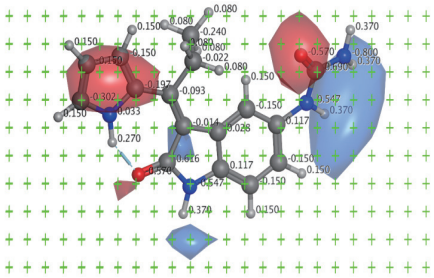

図1. CoMSIA法の部分電荷を用いた三次元記述子の計算例。数値は部分電荷。赤い領域と青い領域はそれぞれ三次元記述子の大きい等値面と小さい等値面。

AutoGPAのCoMSIA法

AutoGPAのCoMSIA法では、物理化学的な特性として、立体障害、部分電荷、LogPやモル屈折の原子寄与、カチオン、アニオン、水素結合のドナー／アクセプターとその投影点などのMOEの分子群の重ね合わせ機能（Flexible Alignment）で使用している特性を利用することができます。さらに水素結合のドナー／アクセプターとその投影点の特性の大きさには、拡張ヒュッケル法に基づくドナー／アクセプター性の強度を利用しています。

Phosphoinositide-dependent kinase-1 (PDK1) 阻害剤のデータセット[5]を用いてCoMSIA法による3D-QSARモデルを構築しました。物理化学的な特性には、水素結合のドナー／アクセプターとその投影点、芳香環の投影点、立体障害、部分電荷、LogPの原子寄与を使用しました。得られた3D-QSARモデルとPDK1阻害剤のX線結晶構造（PDB ID: 2PE2）と比較しました（図2）。3D-QSARモデルに含まれる水素結合ドナーの投影点の項に対応する格子点の位置は、PDK1のAsp223の位置と良い一致が見られます。同様に水素結合アクセプターの投影点の位置はLys111と良く一致しており、LogPの値が大きな位置はLeu88やVal96などの疎水性残基の位置と良く一致しています。その他に、3D-QSARモデルには芳香環の投影点が含まれており、その位置に芳香環があることが活性に重要であることがわかります。

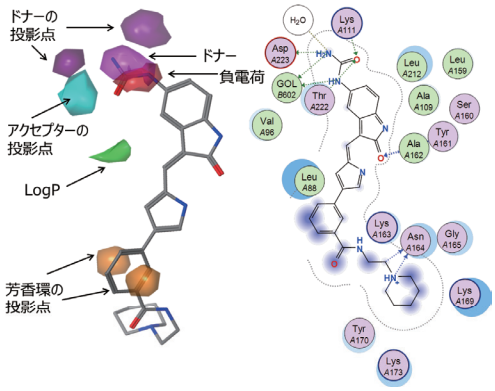

図2. CoMSIA法の3D-QSARモデルの一部（左：3D-QSAR式における活性に寄与する特性の係数の等値面）とPDB ID: 2PE2の2D相互作用マップ（右）

まとめ

AutoGPAのCoMSIA法では、水素結合のドナー／アクセプターやLogPなど多様な物理化学的な特性を3D-QSAR式に含めることができます。3D-QSAR式の各特性の係数の大きさと位置から、三次元空間において、望む活性を得るための有望な置換基の位置と、その物理化学的な特性を予測することができます。さらにリガンド結合部位のアミノ酸残基の種類やリガンドとの相互作用の予測が、CoMFA法と比較して、より具体的に行えます。

1) Asakawa, N.; Kobayashi, S.; Goto, J.; Hirayama, N. *Int. J. Med. Chem.* **2012**, *2012*, 498931.
2) Cramer, R.D.; Patterson, D.E.; Bunce, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5959-5967.
3) Klebe, G.; Abraham, U.; Mietzner, T. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4130-4146.
4) http://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?定量的構造活性相関
5) Mohamed, D.M.A.; Adel, H.; Junjun, L.; Chang-Guo, Z. *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48*, 1760-1772.