

## フラグメント分子軌道法の開発と創薬への応用

神戸大学・システム情報 北浦和夫

私たちはタンパク質の丸ごと量子化学計算が可能なフラグメント分子軌道法[1]の開発と創薬研究への応用を目指した機能拡張を行っている。本年度は、方法論の開発として解析的2次微分と非制限 Hartree-Fock 法(FMO-UHF 法)の開発を行った。また、巨大生体分子の構造モデルの作成と FMO 計算のプリ・ポスト処理を効率化するために FMO 計算支援ソフトウェア (名称: FU)を開発した。FMO 法の創薬研究への応用として、インフルエンザウィルスのタンパク質 (ヘマグルチニン、HA)の阻害剤の分子設計に向けて、HA とリガンドの複合体の構造モデルの作成を開始した。

### 1. FMO 法の開発・機能拡張

- 1) 解析的2次微分: 完全解析的1次微分の開発に成功した成果を基に、解析的2次微分の開発を行った[2]。これにより、分子の振動解析や遷移状態の計算が可能になった。
- 2) FMO-UHF 法: 開殻系の電子状態理論として、FMO-ROHF、MCSCF 法がすでに開発済みであったが、より利便性が高い UHF 法[3]を開発した。

### 2. FMO 計算支援ソフトウェアの開発

数万原子からなる HA のような巨大タンパク質・タンパク質複合体の FMO 計算を行う際の最大の問題は、構造モデルを作成する困難である。創薬研究では一連の多数の構造モデルを作成する必要があり、これを効率化することが喫緊の課題であった。この状況を改善するために、グラフィカルユーザーインターフェース (GUI)を備えた FMO 計算支援ソフトウェア FU を開発した。これにより、HA3 量体 (PDBID:2WRE、多数の欠損原子・残基がある) の構造モデルの作成が1日程度でできるようになった。

### 3. ヘマグルチニン-リガンド複合体の構造モデルの作成

インフルエンザウィルスの表面タンパク質ヘマグルチニン (HA)は、宿主細胞表面の糖鎖を認識して結合する。これが感染の初期過程であり、HA を阻害する化合物はインフルエンザの治療薬の候補となる。私たちは、すでに、FMO 法によりヒト型とトリ型の HA とリガンドの結合様式の比較を行い、宿主変異にかかわる重要な分子間相互作用を明らかにした[4]。ここで得られた知見を活用して、すでに知られているいくつかの弱い HA 阻害剤[5]を元にして、より強い活性を持つ化合物を分子設計することを目指している。しかし、これらと HA との複合体の構造は未知であるため、構造を予測することから始めなければならない。HA は3量体で約2,400原子からなる巨大分子系であるため、構造モデルの作成を効率化する必要があった。先に述べた FU により、従来数週間を費やしていた構造モデルの作成が1日程度でできるようになり、今後、阻害剤分子設計研究を効率的に推進できる見通しがたった。

[1] K.Kitaura et al., Chem. Phys. Lett., 313, 701 (1999)

[2] H. Nakata et al., J. Chem. Phys. 137, 044110 (2012)

[3] H. Nakata et al., J. Chem. Phys. 138, 164103 (2013)

[4] T. Sawada et al., Glycoconjugate J. (2008), J. Am. Chem. Soc., 132, 16862 (2010)

[5] N. Sriwilaijaroen et al., Food Chem. 127, 1 (2011)