

### タンパク質3次元構造からの計算による薬物の発見

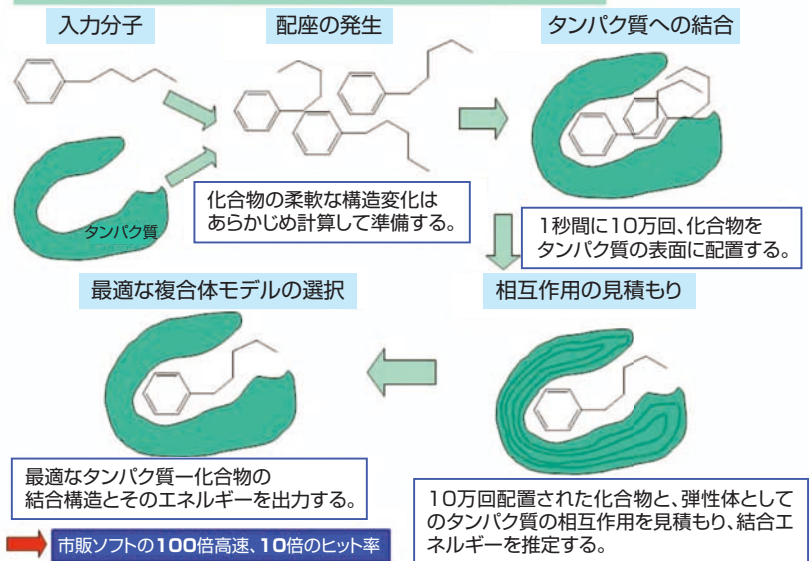
#### タンパク質-化合物ドッキングソフトとは

タンパク質の立体構造を元にして創薬を行う場合、市販されている化合物から、タンパク質に結合しそうなものを計算で選ぶ計算機スクリーニングが活用されています。ここで中核をなすのは、タンパク質に化合物がどう結合するかを予測するタンパク質-化合物ドッキングソフトと、その情報を整理統合し、計算誤差を修正して活性化化合物を予測するスクリーニング手法です。タンパク質-化合物ドッキングソフトは、主に海外製品が利用されてきましたが、私たちは、1ライセンス年間数百万円にも達する使用料の高さに不満をもち、独自にドッキングソフト「myPresto/Sievgene」を開発しました。

#### ドッキングソフト Sievgene の原理

Sievgeneは、化合物をタンパク質表面に転がすように配置し、タンパク質と化合物の静電気力などの相互作用を見積もり、最も安定な化合物の配置を見つけます。通常、ドッキングソフトでは、タンパク質は原子の集団として扱い、タンパク質の原子と化合物の原子は重なるまで接近すれば反発しますが、タンパク質に化合物を原子が衝突しないように密着させるのは極めて難しいのです。Sievgeneでは、タンパク質を柔らかい弾性体に置き換えることで、この問題を解決しています(図)。その結果Sievgeneは、1化合物を約1秒でタンパク質にドッキングできます。標準的な市販ソフトの約100倍高速になり、私たちが独自に開発したスクリーニング手法との組み合わせにより市販ソフトの10倍以上のヒット化合物予測を達成しています。

#### 化合物ドッキングソフト myPresto/Sievgene の概要



Sievgeneは、化合物の配座の構造変化を考慮するフレキシブルなドッキングソフトである。計算量を減らすため、タンパク質の原子座標は動かないが、柔らかい弾性体で近似される。

#### 薬物スクリーニングへ向けて

こうして強力な計算機スクリーニング手法は生まれましたが、大きな揺らぎなどによりタンパク質が複数の構造をもつ場合、その構造の数だけスクリーニング結果が得られます。計算予測のヒット率はどの構造・結果を採用するかに依存します。私たちはこの問題を、薬物結合ポケットは「薬らしい」構造の分子を結合しやすくなっているという Universal Active Probe という概念によって解決しました。「薬らしい」構造の化合物を、スクリーニング用の化合物データベースにプローブとして混ぜておき、このプローブが予測の上位にランクされている結果を選べば、ヒット率の高いスクリーニング結

果を選抜できます。こうして、計算機スクリーニングを、多様な標的タンパク質に適用できるようになりました。

医薬品探索ソフトウェアmyPrestoは (<http://medals.jp/myPresto/>) より、無償配布されています。

バイオメディカル情報研究センター  
ふくにし よしふみ  
福西 快文