

平成25年度北海道大学情報基盤センター共同研究成果報告書

1. 研究領域番号 A2（およびA4）

2. 研究課題名 実験と計算の融合による次世代計算創薬法の開発

3. 研究期間 平成25年 4月 1日 ～ 平成26年 3月31日

4. 研究代表者

氏名	所属機関・部局名	職名	備考
前仲 勝実	北海道大学 大学院薬学研究院	教授	

5. 研究分担者

氏名	所属機関・部局名	職名	備考
棟朝 雅晴	北海道大学 情報基盤センター	教授	
齊藤 貴士	北海道大学 大学院薬学研究院	特任准教授	
児玉 耕太	北海道大学 創成研究機構	特任准教授	
中村 寛則	株式会社バイオモデリングリサーチ	代表取締役	

6. 共同研究の成果

下欄には、当該研究期間内に実施した共同研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、共同研究申請書に記載した「研究目的」と「研究計画・方法」に照らし、800字～1,000字で、できるだけ分かりやすく記載願います。文章の他に、研究成果を端的に表す図表を貼り付けても構いません。なお、研究成果の論文・学会発表等を行った実績（発表等の予定を含む。）があれば、あわせて記載して下さい。

今年度は、docking simulation 計算環境の整備とデフォルトのパラメータでの計算の実施を行った。本計算自体は、XLサーバ内で並列化を行い、右図のように計算を実施している。現状、docking simulation の準備、解析の概略手順の中で、本研究の中で特に特殊な点は、以下のとおりである。

1) cavity search

- ①POCASA を使うのか
- ②他の commercial の cavity search algorithm を使うのか
- ③タンパク質全体をかこむのか

2) 3D Library set preparation

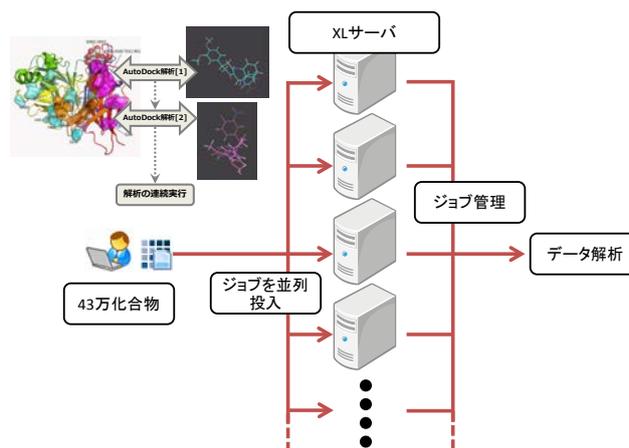
- ①ligprep
- ②POCASA-LS

3) Docking algorithm

- ①sievgene
- ②AutoDock4.2.5.1

4) after treatment

- ①3) ①の後、MTS (Multiple target screening) 法をかける



(研究成果のつづき)

docking simulation はそれぞれ異なる構造のタンパク質 9 種類について algorithm のデフォルトのパラメータを計算を実施した。その一例を以下に示す。

AutoDock4.3 では可変のものとして以下のような約 30 種パラメータが存在する。

```
#number of individuals in population
```

```
ga_num_evals 2500000
```

```
# maximum number of energy evaluations
```

```
ga_num_generations 27000
```

```
# maximum number of generations
```

```
ga_elitism 1
```

```
# number of top individuals to survive to next generation ga_mutation_rate 0.02
```

```
# rate of gene mutation ga_crossover_rate 0.8
```

本研究では、右図のように 1 次スクリーニングで選抜した上位 500 化合物について、BIACORE や In vitro の実験系において、wet な実験データを取得し、そのデータをもとに上記のような計算パラメータの最適化を行う予定である。現在、wet な実験を順次実施中であり、9 種中、3 種については、実際に標的タンパク質に結合が確認できたり、In vitro の実験系で活性が認められるような化合物が認められている。この中で最も活性値の取得が早いものに関しては、888 種類の化合物について、実際の活性値 (FCCS にて活性値を測定、positive, negative 含めて) が得られていてそのうち、63 種類の化合物については、具体的な活性の存在する値が得られている。この中で活性の高い 20 種について、100uM の濃度で BIACORE を用いて標的タンパク質との相互作用を解析したところ、5 種類について結合が確認できた。現在、これらの化合物について、結合定数を測定中である。複数の化合物において、確実な結合定数が算出された段階で、FCCS の活性値と合わせて、パラメータの最適化に供する予定である。

### Docking Simulationにおけるパラメータ最適化

