

## 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

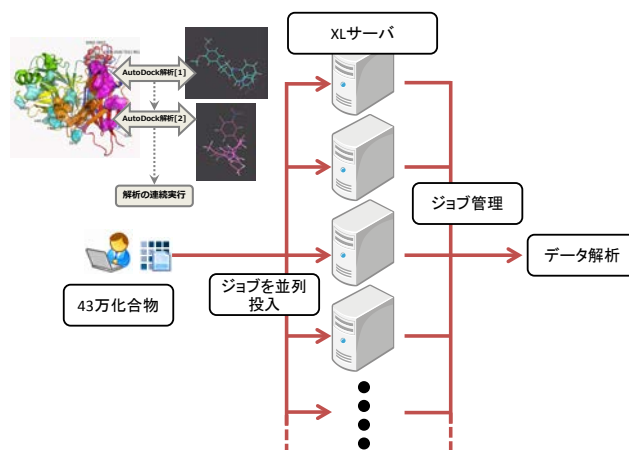
- ①ligprep
- ②POCASA-LS

## 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

