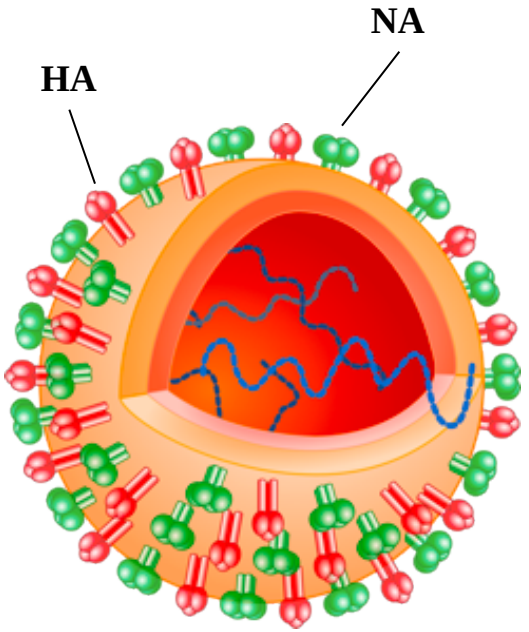
RISS
Research and Development of Innovative Simulation Software

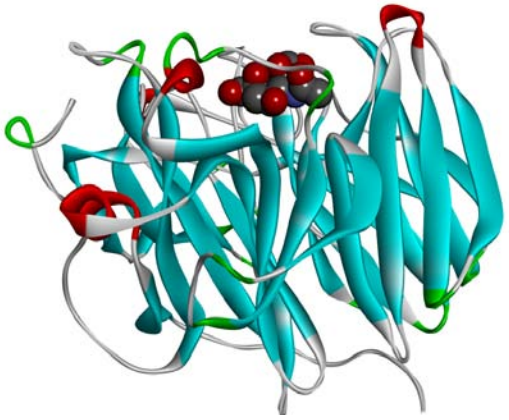
インフルエンザNAとタミフルの相互作用と創薬へのFMO4計算の適用

FMO・タンパク質相互作用解析グループ;
立教大学　望月祐志
みずほ情報総研　福澤薫*
国立医薬品食品衛生研究所　中野達也
神戸大学　田中成典

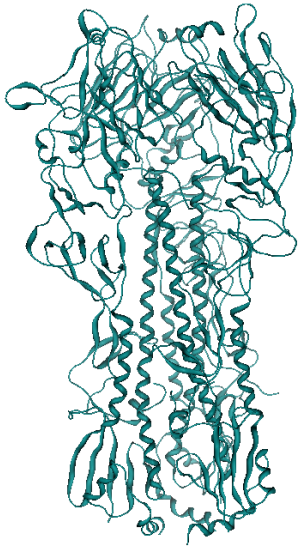
インフルエンザウイルスの膜表面タンパク質

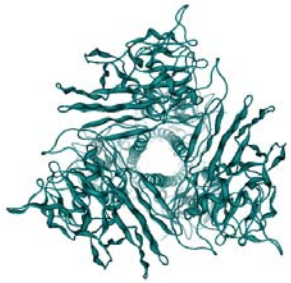
- 膜表面からは，三量体タンパク質ヘマグルチニン(HA)や四量体タンパク質ノイラミニダーゼ(NA)がスパイク状に突き出している
- ウイルス亜型はHA(H1−H16)とNA(N1−N9)の種類で決定
- HAはウイルスの細胞侵入時に宿主細胞表面のシアル酸を認識し，細胞膜に結合する
- NAは増殖したウイルスが細胞から脱出する過程でシアロ糖鎖を切断する
- タミフル(oseltamivir)とリレンザ(zanamivir)はNA阻害剤





NA-シアル酸複合体構造(2BAT)





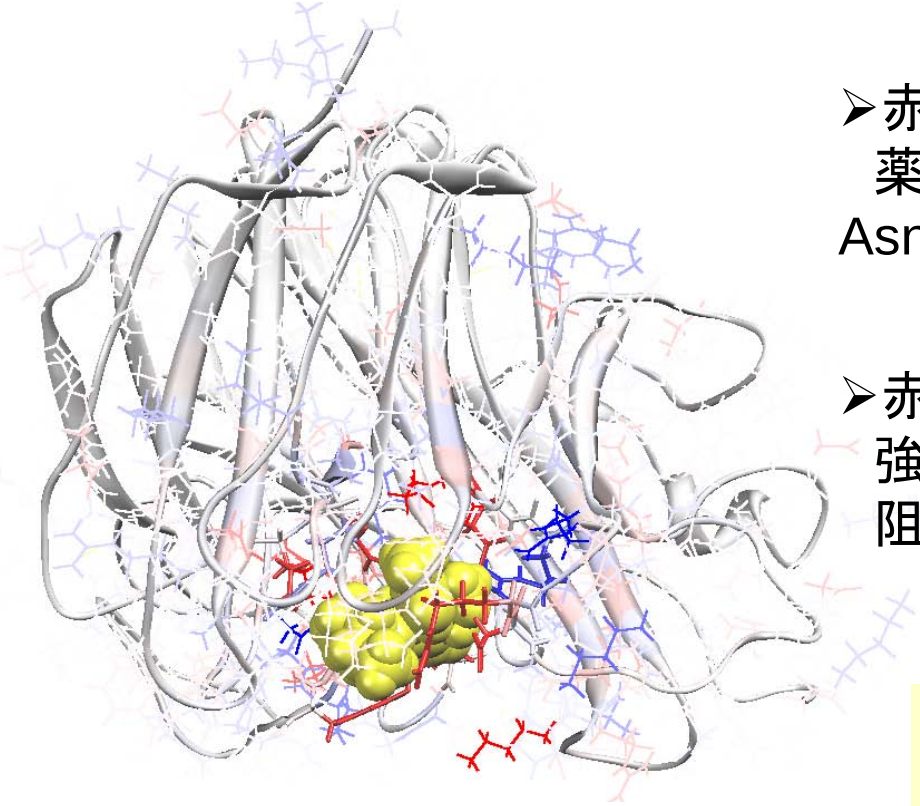
HA三量体(1MQN)

FMO法によるタンパク質–リガンドの相互作用解析

フラグメント間相互作用エネルギーの解析・可視化

⇒ NAの各アミノ酸残基とタミフルとの相互作用が定量的に得られる

NA-タミフル結合における重要な残基を特定可能



[FMO4-MP2/6-31G]

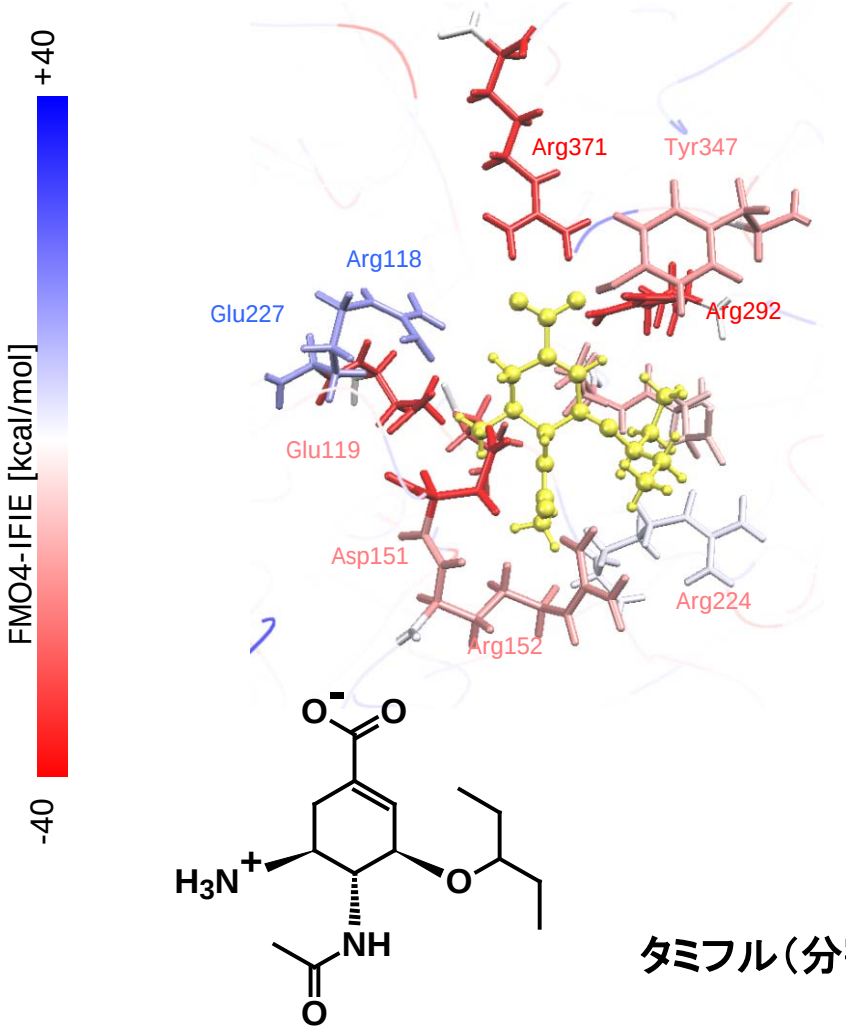
- 赤色のアミノ酸残基が突然変異を起こすと薬剤耐性を持つ可能性が高い。(His274Tyr, Asn294Serは既知のタミフル耐性株)
  ⇒ウイルス変異の予測
- 赤色・青色のアミノ酸残基との相互作用の強さを調節することで、より効果の高い阻害薬の設計ができる
  ⇒論理的創薬を加速

黄色のフラグメント(タミフル)に対して、
赤: 引力的な相互作用をしている残基
青: 反発的な相互作用をしている残基
色の濃さ＝相互作用の強さ

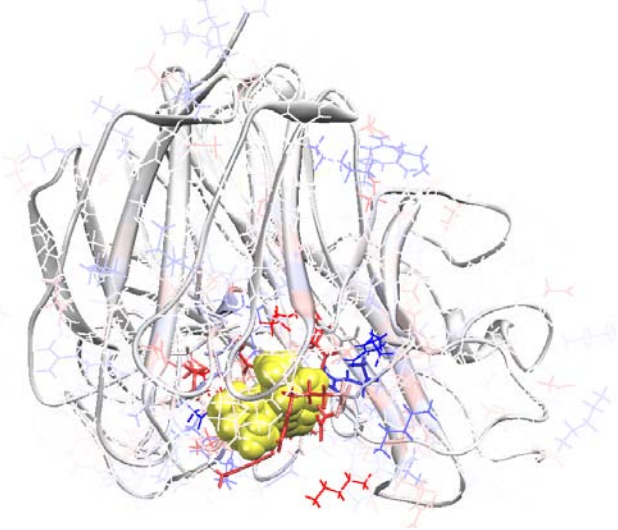
従来のフラグメント分割法

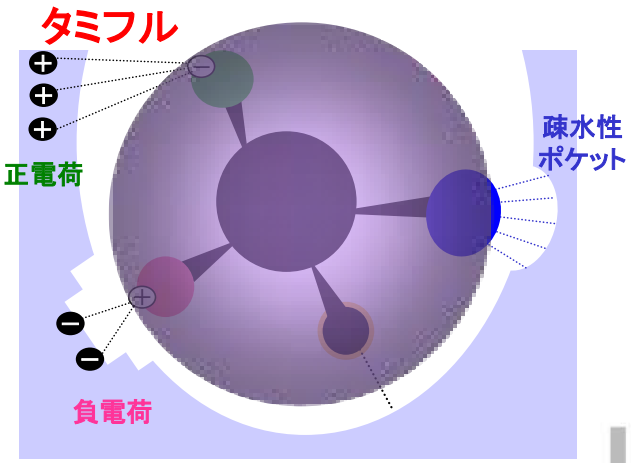
リガンド（タミフル）全体を1つのフラグメントとして扱う。

⇒ タミフル全体が均一化された、周辺アミノ酸残基との相互作用が得られる。



タミフル（分割なし）

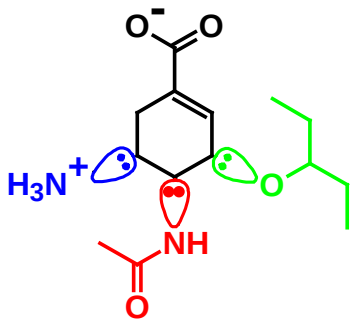


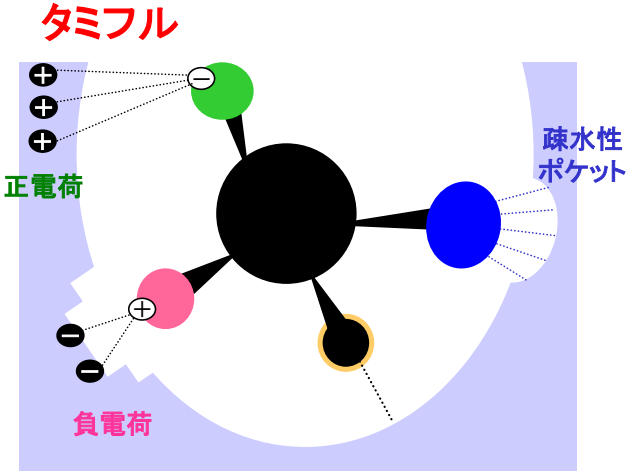


新規フラグメント分割法

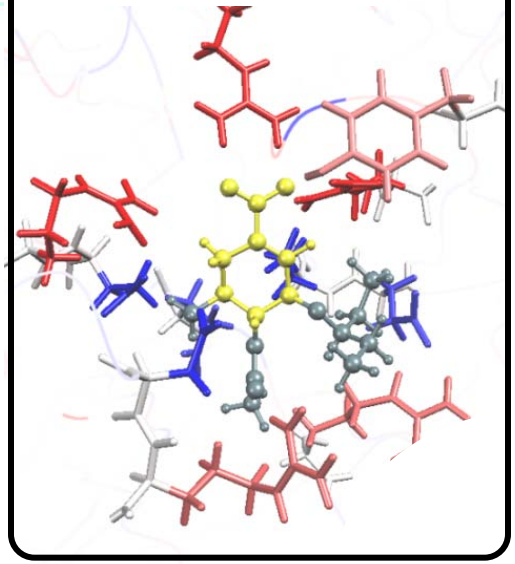
リガンド（タミフル）を機能部位（官能基）単位で分割
⇒ 直接的なファーマコフォア解析が可能に！

タミフル（4分割）

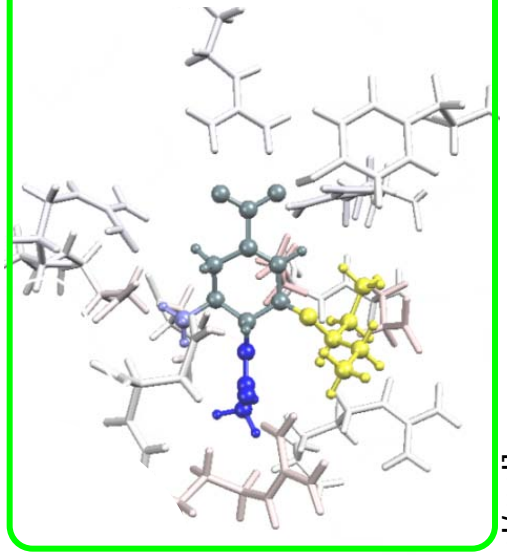




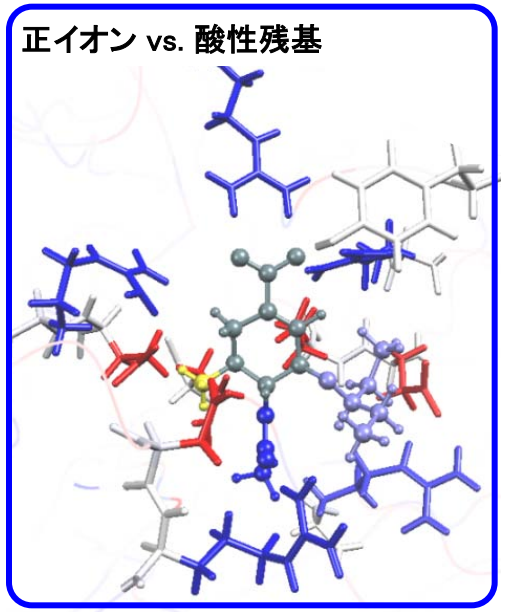
負イオン vs. 塩基性残基



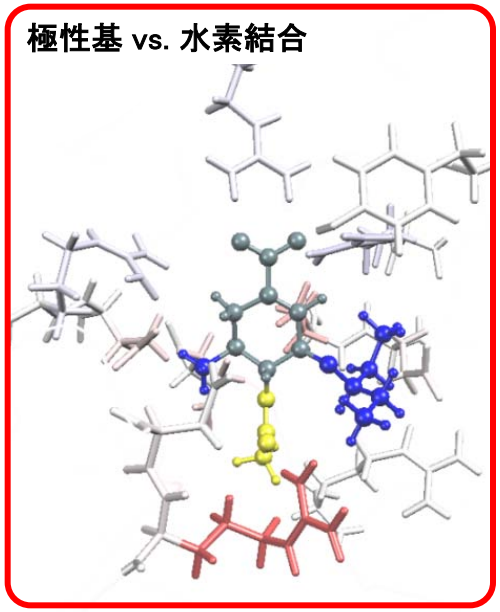
疎水基 vs. 疎水性ポケット

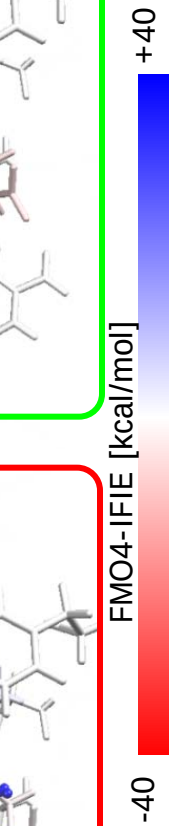


正イオン vs. 酸性残基

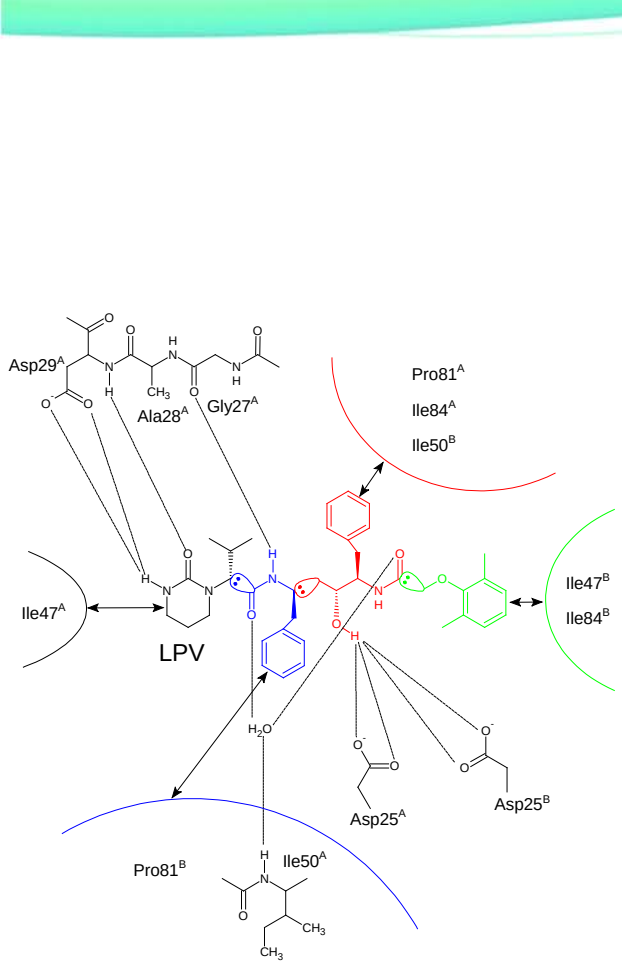


極性基 vs. 水素結合

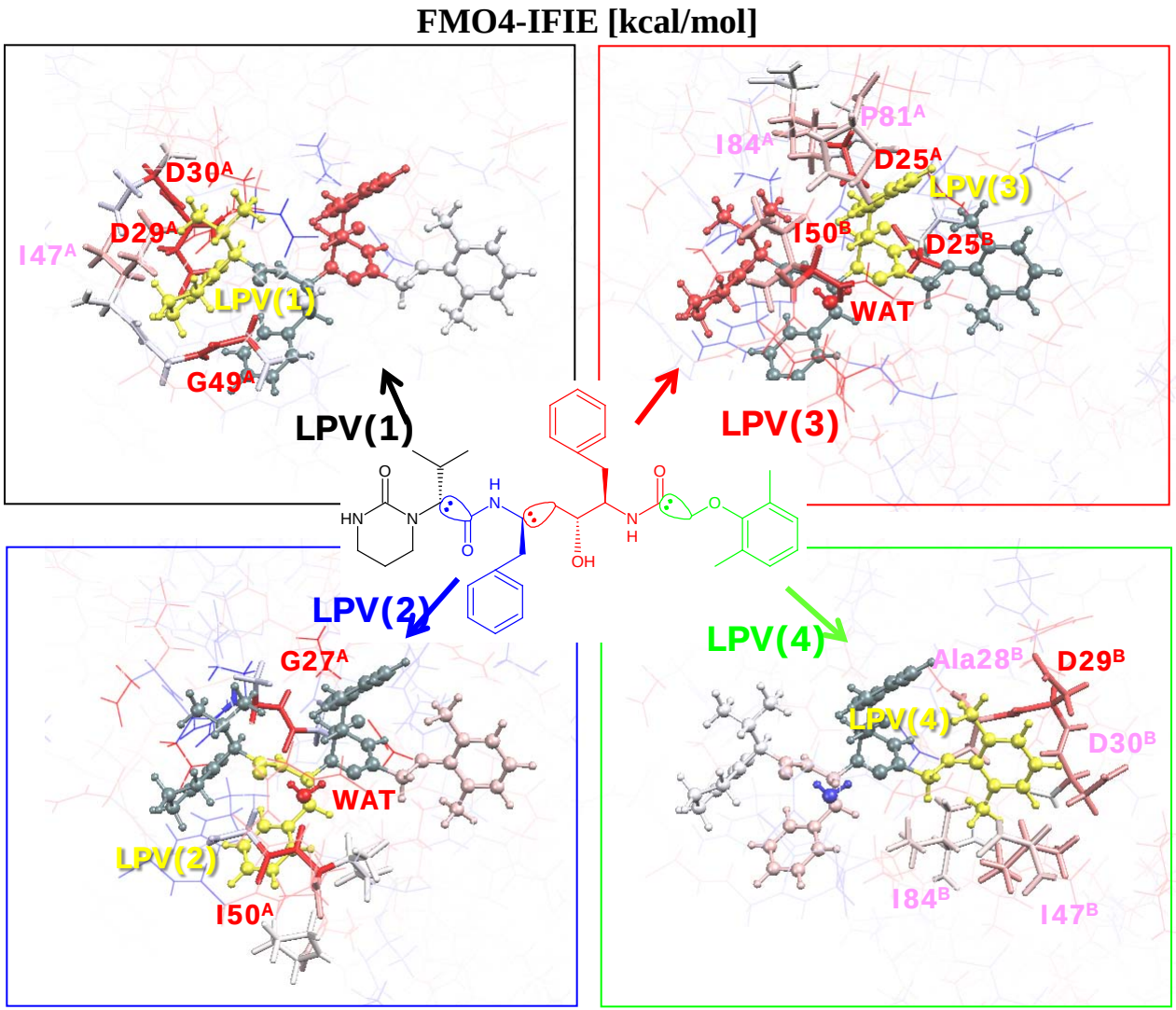




ロピナビルとHIV-1プロテアーゼ の解析 （別の事例）



HIV-1-LPV水素結合ネットワーク



4分割されたロピナビルの各部位毎に高分解能で解析が可能

主要な研究開発者

- 望月祐志（立教大学）
- 福澤薫（みずほ情報総研、東大生産研）
- 中野達也（国立衛研）
- 田中成典（神戸大学）
- 沖山佳生、渡邉千鶴（東大生産研）
- 加藤昭史、塚本貴志（みずほ情報総研）

東京大学 THE UNIVERSITY OF TOKYO　MIZUHO みずほ情報総研　NIHS　KOBE UNIVERSITY　JAMSTEC　NEC