

TSUBAME 共同利用 令和 3 年度 産業利用 成果報告書

利用課題名 分子標的型農薬開発のためのタンパク質-阻害剤複合体シミュレーション
英文: Simulation of protein-inhibitor complex for molecularly-targeted pesticide development

利用課題責任者

田中良樹

所属

株式会社アグロデザイン・スタジオ

<https://www.agrodesign.co.jp/>

邦文抄録(300 字程度)

当社では医薬品で用いられている技術を応用し、分子標的農薬の研究開発を行っている。分子標的農薬の薬剤開発には、候補化合物との複合体立体構造情報が必要であるが、対象生物が多岐にわたる農薬開発においては医薬品以上に困難がある。本研究課題では、TSUBAME を利用した具体的な分子標的農薬の研究開発に繋がる情報の取得を目的とし、標的タンパク質-阻害剤複合体のフラグメント分子軌道法の条件検討を行った。

英文抄録(100 words 程度)

We are conducting research and development of molecularly targeted agrochemicals by applying the same technology used for pharmaceuticals. The development of molecularly targeted agrochemicals requires information on the complex structure of candidate compounds, which is more difficult than for pharmaceuticals in the development of agrochemicals that target a wide range of organisms. In this research project, we investigated the conditions for fragment molecular orbital method of target protein-inhibitor complexes to obtain information that will lead to the research and development of specific molecularly targeted pesticides using TSUBAME.

Keywords: フラグメント分子軌道法、農薬開発

背景と目的

近年の環境保全意識の高まりにより、従来使用されてきた農薬の使用禁止が相次いでおり、次世代型の農薬の開発が期待されている。そこで当社では医薬品で用いられている技術を応用し、分子標的農薬の研究開発を行っている。分子標的農薬の薬剤開発を進めるには、標的タンパク質と候補化合物との複合体の立体構造を決定する必要がある。しかし、医薬品と異なり、対象生物が多岐にわたる農薬開発において、その全ての構造を実験的に明らかにするのは実現困難である。そこで、分子シミュレーションを用いて不足している構造情報を補い、その構造に対しドッキングや分子動力学、フラグメント分子軌道法といった種々の分子計算手法を適用して化合物を探索することで、化合物の改良を加速する必要がある。本研究課題では、標的タンパク質-阻害剤複合体の分子動力学シミュレーションやフラグメント分子軌道法の条件検討を行い、計算速度や

精度の検証および PIEDA による詳細な相互作用解析を行う。

概要

次世代の農薬には、高い安全性と薬剤抵抗性への対処が求められている。そのための開発手法の一つとして、特定のターゲットタンパク質を低分子農薬の標的とした分子標的農薬の研究開発を進めている。本研究課題では、標的タンパク質-阻害剤複合体の分子動力学シミュレーションやフラグメント分子軌道法の条件検討を行い、TSUBAME を利用した具体的な分子標的農薬の研究開発に繋げる。

結果および考察

PDB ID: 5K6R から取得されるアセト乳酸合成酵素 (Acetolactate Synthase: ALS) とそれを阻害するスルホニルアミノカルボニルトリアゾリノン系除草剤の

一つである、チエンカルバゾンメチルからなる複合体間の相互作用解析を、補因子であるチアミンニリン酸 (Thiamine Diphosphate: ThDP)、フラビンアデニンヌクレオチド (Flavin Adenine dinucleotide: FAD) 存在下で FMO 計算により試みた。計算は 2 Node、Flat MPI (28 プロセス) で行ったが、Monomer SCC 計算が終了したところでエラーにより計算が中断された (fortrtl: severe (174): SIGSEGV, segmentation fault occurred)。

まとめ、今後の課題

複数回条件を検討しつつ FMO 計算を実行したが、エラーにより計算が中断してしまったため、目標としていた計算精度の計算や分子動力学計算との比較を行うには至らなかった。今回の実施結果を精査し、中断原因を解明して改めて計算を行いたいと考えている。