

Journal Club (2024 年 5 月 13 日) まとめ

担当: 麻生 啓文

発表論文:

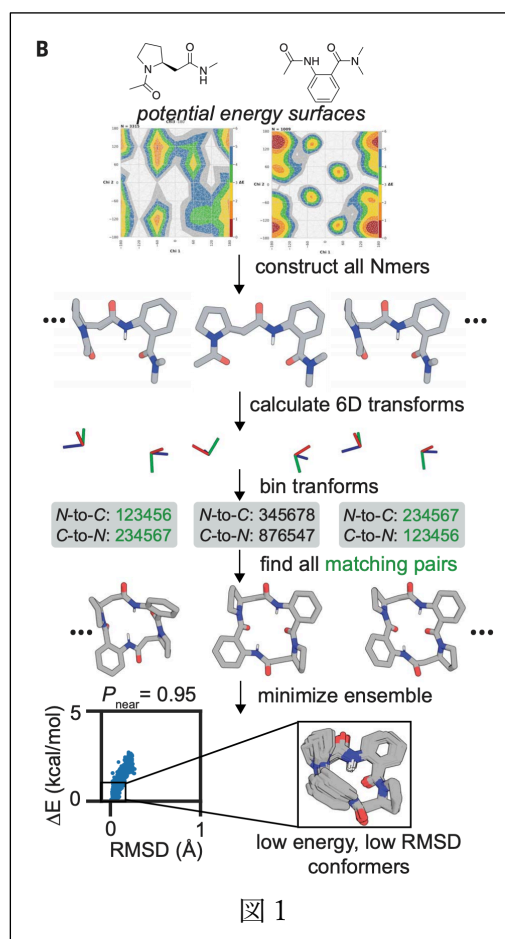
Salveson PJ, Moyer AP, Said MY, Gökçe G, Li X, Kang A, Nguyen H, Bera A, Levine PM, Bhardwaj G, Baker D. Expansive discovery of chemically diverse structured macrocyclic oligoamides. *Science*. 2024; 384:420-428. DOI: 10.1126/science.adk1687

研究目的および概要:

大環状化合物は大員環を特徴する化合物群であり、側鎖などの修飾を含めるとその多様性は大きい。生理活性のある大環状化合物は多く発見されており、実際に治療薬として使われる例もある。しかし、その大環状構造という特殊性から既存の *in silico* スクリーニング手法では探索に時間がかかりすぎるため、新薬候補の探索が進んでいない。そこで本研究では、新規大環状化合物探索モデルを開発した。

本研究で開発した手法はアミド結合によって複数のモノマーが結合することで大環状構造を取るような化合物を探索する手法である (図 1)。まず、“Boltzmann adaptive sampling”という本研究で開発された手法でモノマーのエネルギー最小のコンフォメーションを探索する。次にアミド基を基準にモノマーを結合したダイマーを対象に、N 末端と C 末端のアミド基の相対的な位置関係を用いた剛体変換を行う。その後 6D 変換の結果をハッシュテーブルにまとめ、N-to-C ハッシュ値と C-to-N ハッシュ

値の対応関係が一致するようなダイマーペアを抽出する。最後にその化合物のうち最もエネルギーの低いコンフォメーションを探索することで、4 つのアミド結合によって構成される大環状化合物の構造が得られる。このような流れの手法により、 $O(n^2)$ から $O(n)$ へ探索時間を短縮することに成功した。



作成したモデルを用いた創薬の例として HDAC ファミリータンパク質の中で HDAC6 特異的に阻害することのできる大環状化合物をモデリングし、実験的に HDAC6 特異性とナノオーダーの IC50 を達成していることを示した (図 2)。このように、本研究で作成したモデルは特定の標的タンパク質に高い結合親和性と特異性を示す大環状化合物をモデリングできることを示した。

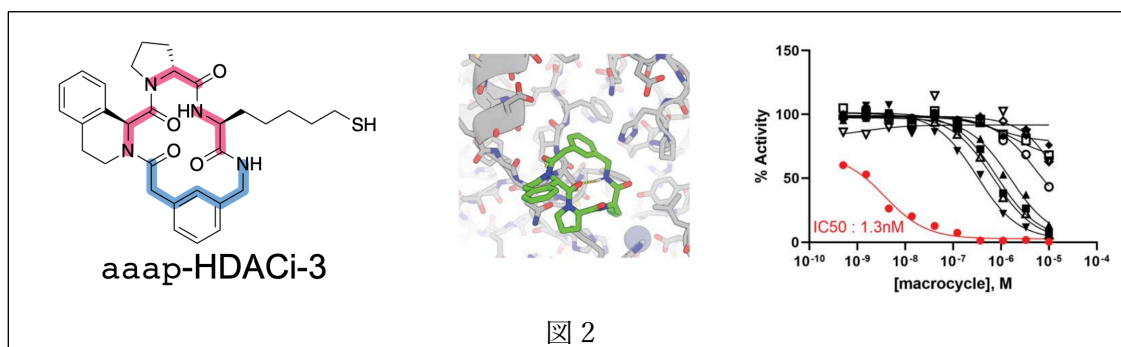


図 2

先行研究と比べて何がすごい？ 技術やアプローチのキモはどこ？：

- 従来の手法では $O(n^2)$ だった大環状化合物探索の計算時間を、Boltzmann adaptive sampling、6D 変換、ハッシュ値の組み合わせ探索を用いたパイプラインによって $O(n)$ に落とし込むことができた点。

どうやってこの手法/仮説の有効性を検証したのか：

- 作成したモデルによって生成された大環状化合物を実際に合成し、X 線結晶構造と NMR 立体構造が予測された立体構造を同様であることを示した。さらに HDAC6 や MLC1 の阻害剤をモデリングし、実験的にその阻害活性を示すことで、このモデリング手法の妥当性を示した。

その他、議論した内容 (ネガティブコメントや limitation もあれば)：

- 細胞膜透過性がどの程度あるのかによって得られた大環状化合物が創薬応用可能かどうか変わってくるだろう。実験検証の部分で細胞への投与ではなくタンパク質レベルで検証しているあたり、膜透過しなかったのではないかな。

この研究をさらに発展させるとしたら：

- 大環状構造を作った後は従来の時間のかかる手法でドッキングシミュレーションや最適構造の探索を行っている。それらを高速化する手法も in silico 創薬には必要である。
- 中分子創薬で問題になりがちな膜透過性を解決するような手法が必要である。