SBDD のための

蛋白質３次元模型作製装置

○石坂　勲*・松崎　尹雄**

(*オートファクト（株） rxi04254@nifty.com・

**分子設計アドバイザー　tak-matsuzaki@world.odn.ne.jp)

［要旨］

SBDDのための蛋白質３次元模型作製装置

○石坂　勲*・松崎　尹雄**
(*オートファクト（株）・**分子設計アドバイザー)

三次元構造にもとづくドラッグ・デザイン（SBDD:Structure Based Drug Design）において、Ｘ線解析座標から作製されるタンパク質分子模型はリガンドの分子設計、分子構造最適化に重要な役割を果たす。ゲノム創薬と言われる時代になり、酵素をリガンド設計の標的とするだけでなく、タンパク質－タンパク質相互作用が標的として選択される場合が増加している。リガンドの標的部位が活性部位となることが大部分である酵素と異なり、タンパク質－タンパク質相互作用においてはリガンドの標的部位を特定することが重要となる。タンパク質分子模型はリガンドの結合部位の特定に、今まで以上に重要な役割を果たす。
分子模型製作において、模型のゆがみ、製作の手間と時間、模型の取り扱い難さが障害であった。今回開発した光造形法による分子模型作製方法はこれら問題を解決している。可視光照射によりアクリル系樹脂を0.1mmの厚さに固化させ、積み重ねることにより、ソリッドで丈夫な分子模型を作製できる。現状装置のサイズ制限から模型サイズは76*102*200mmであり、縮尺は１Å＝２mmとすることが多い。0.1mmの工作精度は0.05Åに対応し、実用に耐える正確な分子模型を作製することができる。分子量３万のタンパク質を２時間で作製可能である。

ゲノム創薬における3次元分子模型の重要性

全ゲノム情報からタンパク質-タンパク質相互作用(ＰＰＩ)情報

↓

ＰＰＩは医薬開発の新しい、広範なテーマ

↓

しかし、医薬の標的部位は“酵素”と違い、一目瞭然ではない

数通りの結合部位候補サイト

コンピューター・グラフィックスのみでは選択困難な例が多い

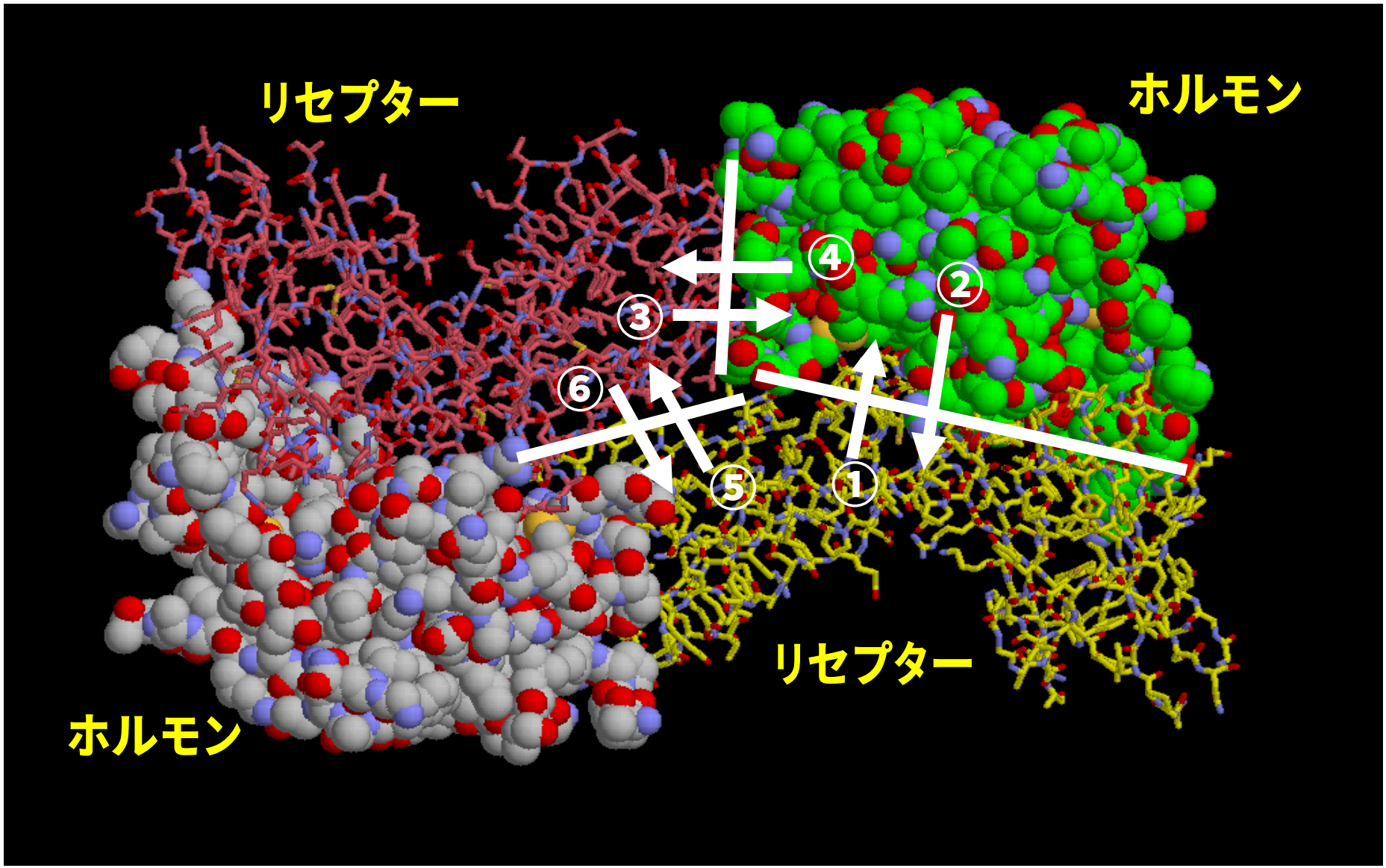
↓

三次元分子模型は有力な解決手段

↓

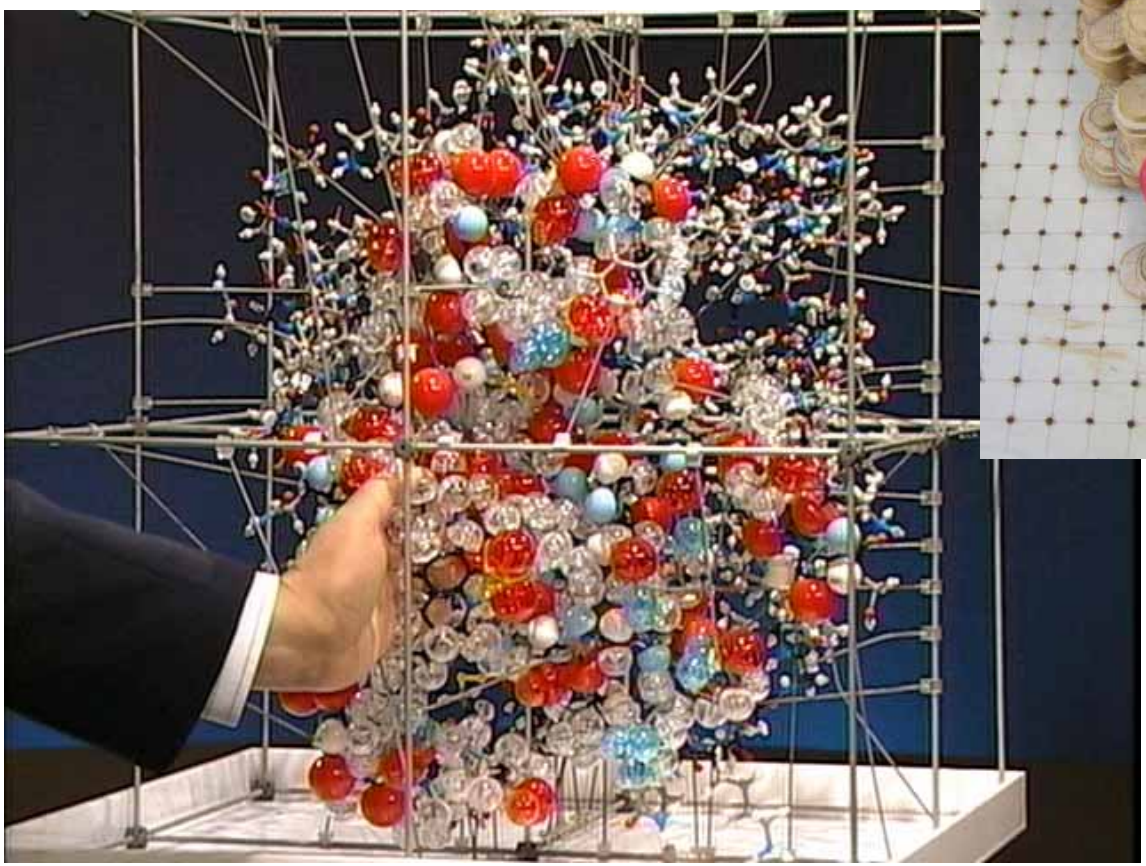
短時間で、容易に、正確に作成する方法が必要

タンパク質-タンパク質相互作用（PPI）の例．　複数の医薬標的サイト



既存の分子模型

- 製作に長時間、1ヶ月
- 重くて形が歪む
- 大きく、扱いが不便
- 分子量5万程度まで



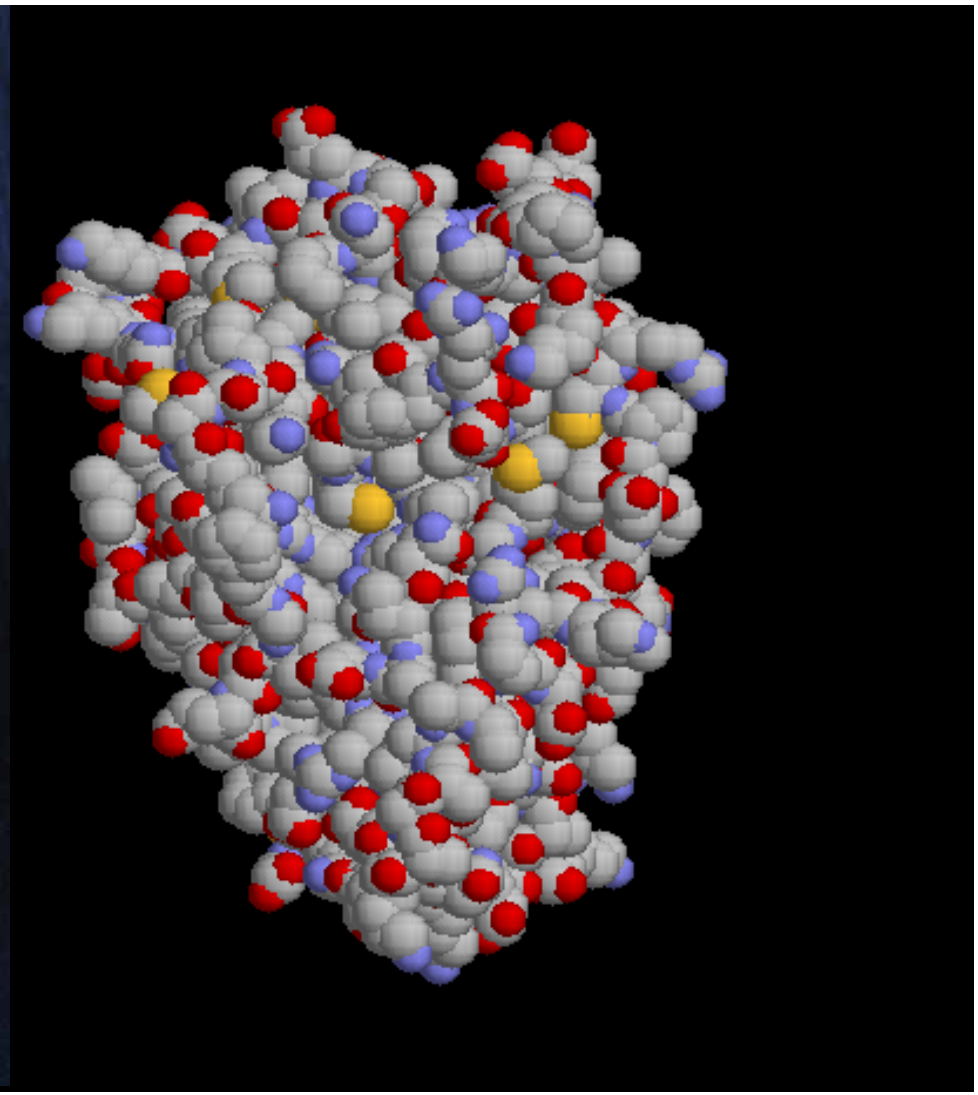
↑　1層＝5mm＝0．5Å

どちらも　1Å＝1cm

新しい分子模型と Rasmol 画面

ＰＣ画面と並べて利用すると効果大。

模型の実物を持参。
１Å＝１．８ mm



新しい分子模型の特徴

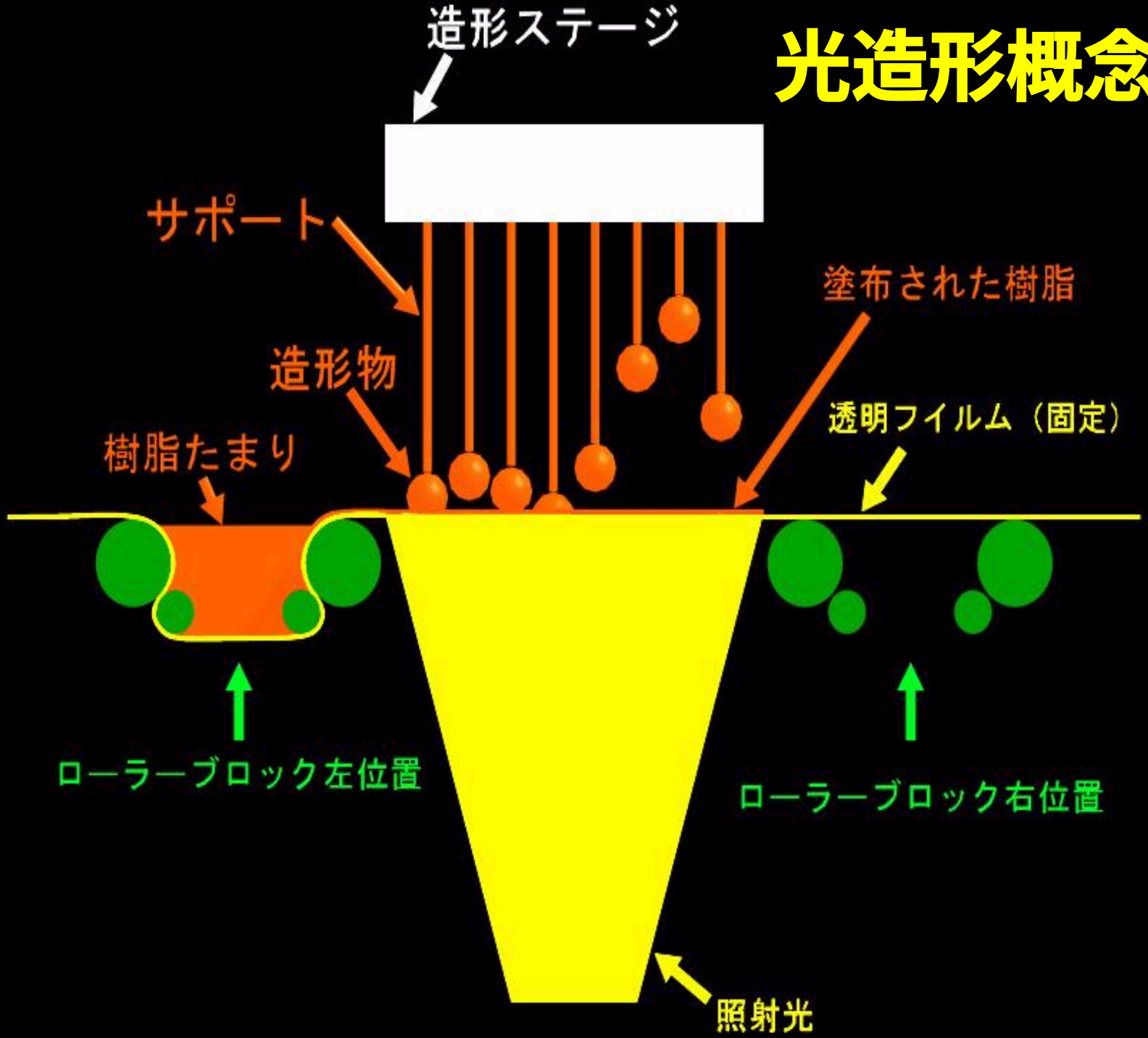
1．1層＝0．1 mmの積層＝0．05Åと高精度
2．1原子が識別できる
3．製作時間は2時間と短時間
4．ソリッドで、歪みが無い
5．50Å＝10 cmで取扱い易く、運搬に便利
6．Rasmol表示画面と縮尺が近く、併用効果大

7．PPIテーマにおいて医薬標的部位の特定に、現実に役立った

8．SBDDにおける分子設計、構造最適化に有用

光造形装置
光造形部
制御ＰＣ部
ハイスピード
光造形装置
ＰＲＭ－Ｉ

光造形概念図


造形ステージ
サポート
塗布された樹脂
造形物
透明フイルム（固定）
樹脂たまり
ローラーブロック左位置
ローラーブロック右位置
照射光

蛋白質分子模型の光造形

におけるデータ処理

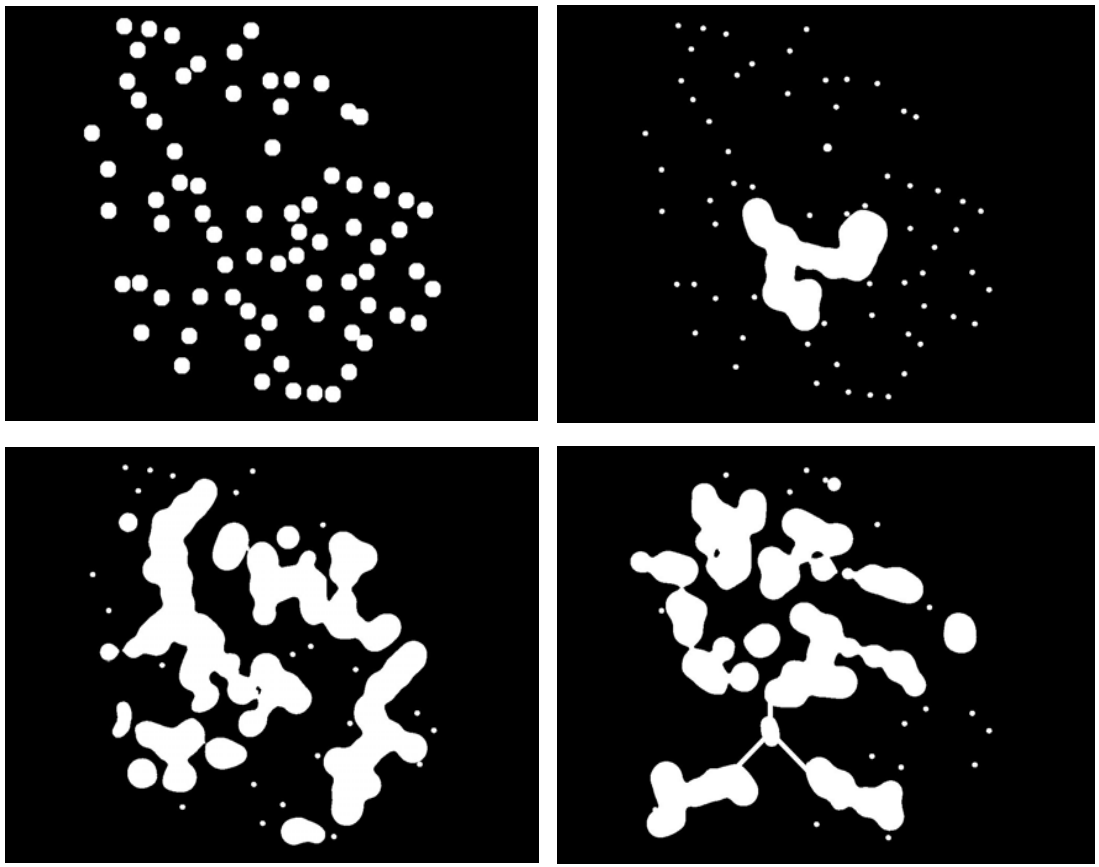
3次元分子模型データの作成

- *.pdbファイルから構成原子の座標値取得
- 座標位置にファンデルヴァールス半径、
  例えば1.4Åの球（メタボール）を配置
- 縮尺と造形姿勢の調整
  最大造形面積：102＊76mm
  通常、1Å＝2 mm
- 造形のためのサポート追加
  エッジ検出プログラム
- 光造形のための標準形式(STL)で出力

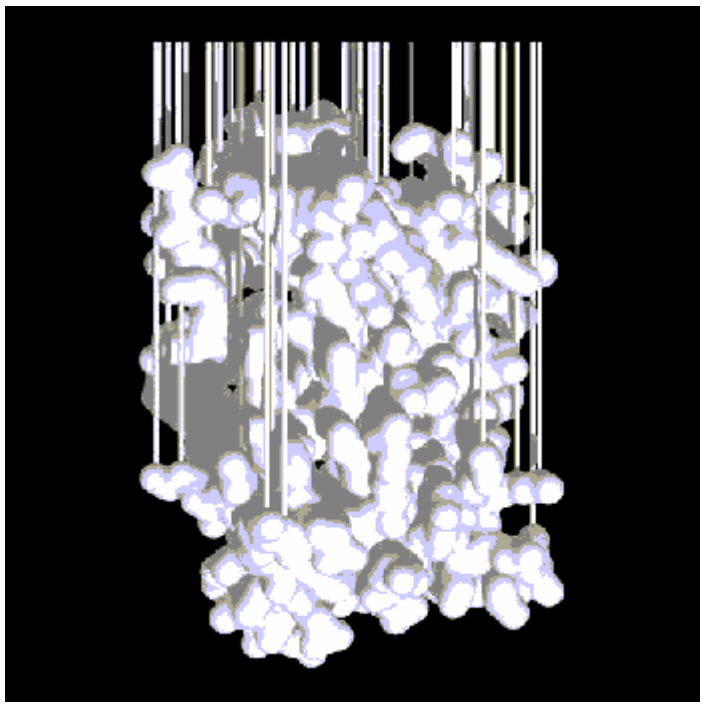
0.1mmごとの画像データを生成

- STLファイルを0.1mmごとに断面計算
- 断面データを画像データに変換
- 画像データの編集　（内側サポート付加）
- 画像データを造形装置にセット
- 高さ10cmのSTLファイルからは、
  1000枚の画像データが生成される

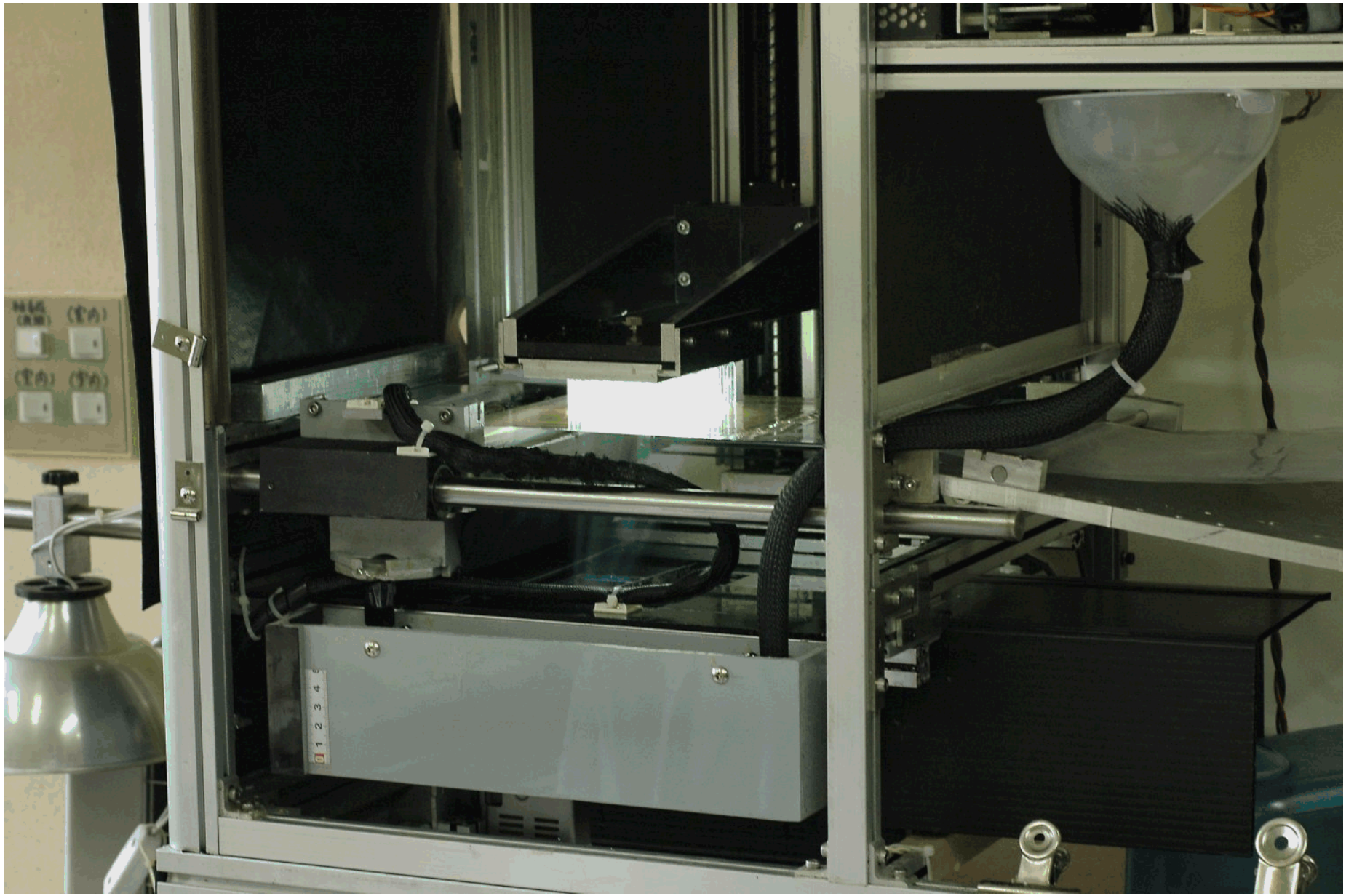
画像データの例



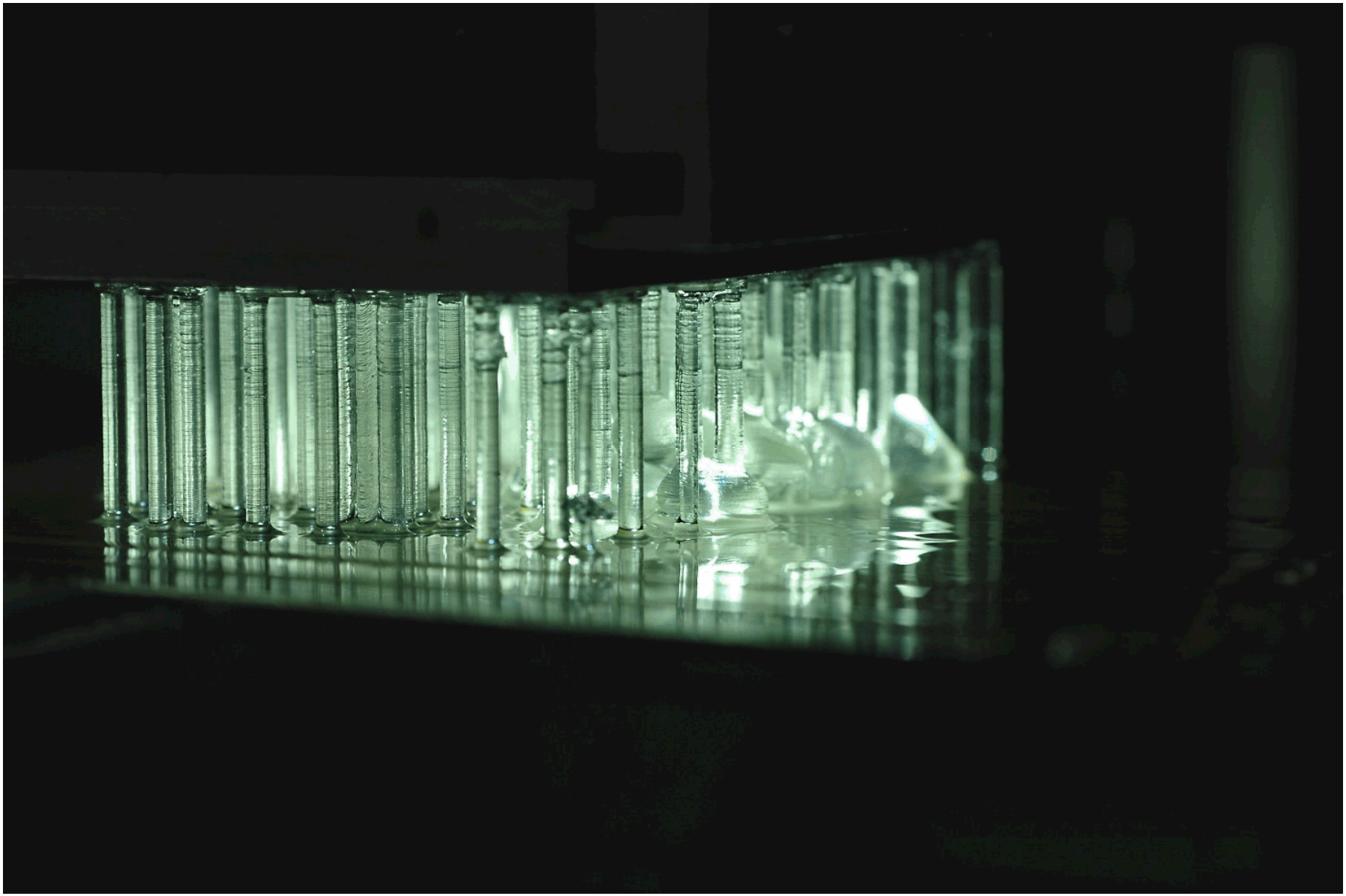
光造形モデルのイメージ図



光造形中の装置　可視光にて露光中



光造形の初期段階　サポートの棒がたくさん見える



まとめ：　新しい分子模型の特徴

1．1層＝0．1 mmの積層＝0．05Åと高精度
2．1原子が識別できる
3．製作時間は2時間と短時間
4．ソリッドで、歪みが無い
5．50Å＝10 cmで取扱い易く、運搬に便利
6．Rasmol表示画面と縮尺が近く、併用効果大

7．PPIテーマにおいて医薬標的部位の特定に、
　　現実に役立った

8．SBDDにおける分子設計、構造最適化に有用