

遷移金属触媒反応開発を支援する統計有機化学分野の開拓

Creation of a field of statistical organic chemistry that supports development of transition metal catalyzed reactions

京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター 生命知識工学 山口滋

背景と目的

医薬品開発においてインシリコスクリーニングは重要なプロセスのひとつになっている。インシリコスクリーニングを行う際に利用される技術の一つとして化合物の構造と生物活性を定量的に相関づける QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) と呼ばれる統計モデルの構築・応用がある。QSAR モデル構築・応用のための技術を反応開発に適応すべく研究を行っている。現在は不斉触媒反応の QSAR モデル作成を目指している。特に現在は 3D-QSAR に着目し、その技術を不斉触媒反応のエナンチオ選択性予測へと適応すべく研究をすすめている。

検討内容・結果

タンパク質・小分子相互作用予測のための 3D-QSAR 構築の手順は以下のようになる。

1. 小分子の 3 次元構造を最適化する。
2. 最適化した構造の座標をある基準をもとに揃える。
3. 小分子の構造を格子のなかにいれ、各交点に配置したプローブ原子との相互作用を計算する。
4. 計算した相互作用の値を記述子として、IC50 の値を目的変数として、回帰式を作成する。

ここで、タンパク質・小分子相互作用とは異なり、不斉触媒反応においては、置換基の高さがその立体選択性に大きな影響を及ぼす。そこで、3D-QSAR 構築の手順 3. における記述子計算の段階の改良を試みた。具体的には不斉配位子が格子内にあるかどうかをもとにその 3 次元構造をデジタル化し、記述子として用いた。統計学における特徴選択の技術を用いることで、立体選択性に重要な部分構造を抽出しつつ、立体選択性予測のための回帰式を作成することに成功している。現在は回帰式の予測能を検証するためにインシリコスクリーニングを行い、実際に実験を行っている。

参考論文

なし