

27L-pm02

特異な分子構造特性を基盤とした創薬のための量子化学計算 (2) : ハロゲン結合相互作用の場合

黒木 菜保子², 鈴木 祐里絵², ○森 寛敏¹ (¹お茶大基幹研究院, ²お茶大院人間文化創成科学)

【目的】 ハロゲン結合は、ハロゲン原子とルイス塩基との間に働く弱い非共有結合性相互作用である。ハロゲン結合の強度は水素結合と同程度以上であり、その結合角は水素結合より直線的である。即ちハロゲン結合は、空間認識能が高い。近年、ハロゲン結合の高い空間認識能を創薬に応用しようという試みがなされている。本研究の目的は、ハロゲン結合を利用した創薬に向けた分子間相互作用の理論的制御指針の探索である。糖尿病治療薬を例に、ハロゲン結合を含む薬候補分子の構造活性相関を考察したので報告する。

【方法】 糖尿病治療薬として使われるアルドース還元酵素阻害剤 (PDBID: 2IKI [1]) の結合エネルギーを、ONIOM 法およびフラグメント分子軌道 (FMO) 法に基づく大規模高精度量子化学より算出した。

【結果と考察】 ハロゲン結合はハロゲン原子周囲の電子分布が分極することにより生じる。従来の理論創薬は、分子分極を既述できない古典力場に依拠することが多く、ハロゲン結合は理論創薬の対象からは外れていた。ONIOM 法・FMO 法による計算結果は、アルドース還元酵素阻害剤 IDD388 とその誘導体について良い構造活性相関を与えた。大規模量子化学計算の手法を応用すれば、ハロゲン結合創薬の可能性を拓けることが分かった。

【参考文献】 [1] Fanfrlik, J. *et al.*, *ACS Chem. Biol.* (2013), **8**, 2484-2492.

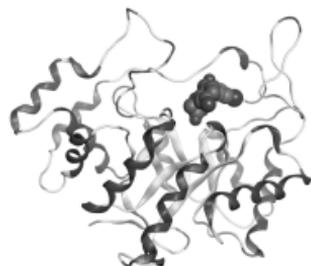


図 アルドース還元酵素とその阻害剤の複合体の構造