

蛋白質低分子相互作用解析に対する統計ポテンシャルの適用

○杉山 肇¹、安達 統衛²¹富士通株式会社(〒261-8588 千葉市美浜区中瀬 1-9-3)²富士通研究所(〒211-8588 川崎市中原区上小田中 4-1-1)

【緒言】

近年蓄積しつつある蛋白質結晶構造情報から統計ポテンシャルを抽出し、これを経験的なスコア関数として、蛋白質と強く相互作用する低分子化合物を探索するスクリーニングへ応用した結果を報告する。筆者らが提案する統計ポテンシャルによる経験的スコア関数(Affin08)¹は、以前の報告で、既存の統計ポテンシャルによるスコア関数よりも実験による阻害活性と良好な相関を得ている。今回、スクリーニングに対する性能を評価した結果、比較対象とした古典力場ベースの物理化学的スコア関数と導出過程が異なるにもかかわらず、遜色ないスクリーニング性能を示した。

【方法】

統計ポテンシャル：PDB (Protein Data Bank)中の蛋白質と低分子化合物の共結晶構造から、蛋白質と低分子化合物間の共有結合の有無、結晶解像度、冗長性を基準として選択し、蛋白質と低分子化合物間の原子間距離分布から Sippl の式²を用いて、統計ポテンシャルを得た。蛋白質側は所属残基と原子種に基づく Melo と Feytmans の原子タイプ³を採用し、低分子化合物側は GAFF (General Amber Force Field)⁴の原子タイプを採用した。この統計ポテンシャルを用いたスコア計算については我々が提案した以下の式¹を使った。

$$Score_{A,B} = \sum_{resA \in A} \sum_{j \in B} \min_{i \in resA} g^{ij}(r_{ij})$$

ここで i は蛋白質 A に属する原子、 j は低分子化合物 B に属する原子、 $g^{ij}(r_{ij})$ は原子 i と原子 j の間の統計ポテンシャルを意味し、蛋白質と低分子化合物間のすべての原子ペアの相互作用を総和せずに、蛋白質側については残基ごとに最も強い相互作用で代表することを特長とする。

スクリーニング：構造既知の蛋白質に対してヒット化合物およびデコイ化合物のドッキングとスコアリングを行った。ヒット化合物およびデコイ化合物のスコアから ROC 曲線を作成し、AUC 値によりスクリーニング性能を評価した。さらに古典力場をベースに Poisson Boltzmann 方程式による溶媒効果を取り込んだ myPresto4.0 SievGene⁵のドッキングスコアによる AUC 値と比較した。ただし Affin08 のドッキングソフトへの実装は行っていないためドッキングは sievGene を使い、得られた複合体に対して再度スコアリングすることにより Affin08 スコアを得た。

【結果】

テストしたすべての化合物をスコア順に並べたとき、上位何%でヒット化合物が見つかったかを示す ROC 曲線の一例として図 1 に HMG-CoA reductase の ROC 曲線を示す。このグラフの下側面積が AUC 値にあたり、この値が大きいほどスクリーニング性能が良いことを示している。創薬ターゲットとして重要と思われる 8 種類の標的蛋白質に対して、スクリーニング性能の目安である 0.7 以上の AUC 値を得て (表 1)、Affin08 は Sievgene と遜色ない結果を示した。

スコア関数によるスクリーニング手法の性能は一般に標的蛋白質依存になりやすいので、多様なスコア関数を用意し、テストセットの実験結果を再現するスコア関数の組み合わせを採用するなどの手法が広く取られる。今回の結果から、Affin08 はその選択肢として利用できる性能を持つことが確認できた。

考察の詳細については当日報告する。

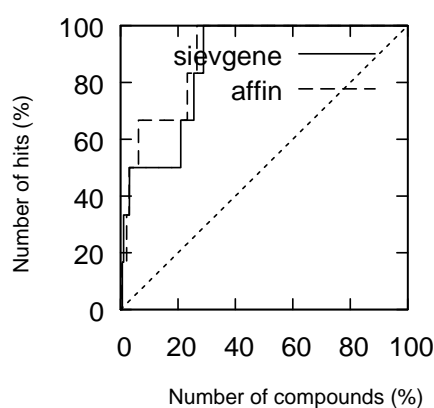


図 1. HMG-CoA reductase に対する ROC 曲線

Target	AUC (Affin08)	AUC (Sievgene)
BACE 1	1.00	0.99
Protein kinase A	0.99	1.00
HIV-1 protease	0.98	0.93
Caspase 3	0.97	0.94
Caspase 7	0.96	0.99
Hepatitis C virus	0.93	0.93
HMG-CoA reductase	0.90	0.87
Protein tyrosin phosphatase 1B	0.70	0.74
Renin	0.70	0.58

表 1. 各標的蛋白質に対する AUC 値

【参考文献】

- 1) H. Sugiyama, M. Wada and N. Adachi, *蛋白質科学会年会* (2009) 3P-060
- 2) M. F. Sippl, *J. Mol. Biol.* (1990) 213, 859-883.
- 3) F. Melo and E. Feytmans, *J. Mol. Biol.* (1997) 267, 207-222.
- 4) J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *J. Comp. Chem.* (2004), 25, 1157-1174
- 5) Y. Fukunishi, Y. Mikami, H. Nakamura, *J. Mol. Graphics Model.* (2005), 24, 34-45.

以上