

## 2P13 カテプシンE 活性ペプチドの高速活性予測法の検討

○蔵内伸悟<sup>1</sup>, 西垣功一<sup>2</sup>, 後藤仁志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>豊橋技術科学大学 大学院工学研究科 (〒441-8580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘 1-1)

<sup>2</sup>埼玉大学 理工学研究科 (〒338-8560 埼玉県さいたま市桜区下大久保 225)

### 【はじめに】

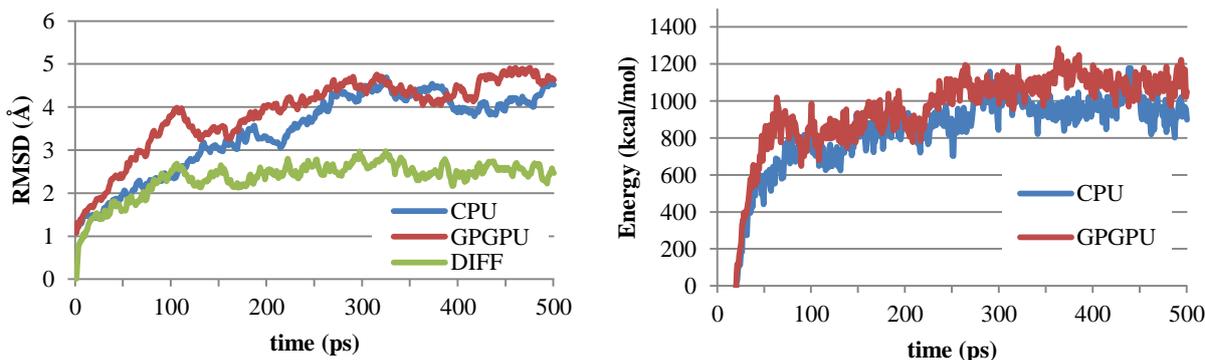
アスパラギン酸プロテアーゼの一つであるカテプシンE (CATE) は、抗癌作用を示す酵素として注目されている[1]. 埼玉大の西垣等は、抗体医薬やペプチド医薬への応用が期待されている高速分子進化技術を開発し、これを用いて CATE に対して阻害/促進活性を示す多数のペプチド配列を見出した[2]. 本研究では、分子進化技術で得られた活性ペプチドをさらに高活性なペプチドへと導く進化加速を促すため、活性ペプチド配列から標的酵素表面上の結合部位を特定し[3], 複合体構造を生成し、結合エネルギーを分子動力学 (MD) 法で評価する一連の高速活性予測手順 (プロトコル) を開発する. ここでは、このプロトコルの評価速度の向上を目標として、MD 計算による評価段階の高速化を図るため、GPGPU を導入した計算機を用いた計算結果 (構造とエネルギーの動的変位) を、GPGPU を使わずに CPU による並列計算を行った計算結果と比較した.

### 【方法】

CATE の立体構造は未成熟型の結晶構造しか報告されていないため、活性部位が特定されている類縁酵素の成熟型結晶構造に基づいて修正した (原子数 4,986). その活性部位にペプチドを配位させた複合体の初期構造を作成し、直方体溶媒ボックスに埋めて構造最適化を行った. ここで計算手法に PME 法, AMBER 力場, 水溶媒モデルに TIP3P を使い, カウンターイオンに Na を配置した. 構造最適化後, NPT アンサンブル条件下 1 fs ステップ 500 ps まで, CPU (12 cores) のみと GPGPU を使用した場合でそれぞれ同じ条件で MD 計算を実行した. 計算は全て NVIDIA Tesla C2050 を装備した HP Z600 [Xeon (3.3 GHz, 6 cores)×2, Memory 48 GB] を使用した.

### 【結果】

MD 計算 500 ps までにかかった時間は、CPU で 17.3 時間、GPGPU で 8.55 時間であった. MD 計算による構造 (Fig. 1a) とエネルギー (Fig. 1b) の変位を調べたところ、同じ条件で計算を実行しても異なる結果が得られることが分かった. CPU と GPGPU における  $\alpha$  炭素の RMSD を求めたところ 100 ps 以降は 2.0-3.0 Å 以内に収束し、立体構造を観察した結果両者が異なる平衡構造に到達したことが分かる. また、この間の両者の複合体構造のエネルギー差は平均で 100 kcal/mol 程度 GPGPU の方が高いことが分かった. 発表では、GPGPU を用いて結合自由エネルギーを求め、実験値で得られた活性値と活性相関について報告する予定である.



(a) Structural Changes with RMSD of alpha-carbon  
CPU: and GPGPU: Structural Changes from 0 ps.

DIFF: Compositional Difference between CPU and GPGPU.

(b) Energy Changes of the structure striped water.

Fig.1 Comparison of the MD calculation results

本研究の一部は、文部科学省地域イノベーションクラスタープログラム、および (財) 埼玉県中小企業振興公社の援助により行われた. 関係者各位に謝意を表す.

### 【参考文献】

[1] Kawakubo T., et al., Cancer Res. 67: 10869-10878, (2007).

[2] Kitamura, K., et al., J. Mol. Biol., 387: 1186-1198, (2009).

[3] 増田尚之, 孫林玉, 相田拓洋, 西垣功一, 後藤仁志, SCCJ2011 春季年会, 1006. (2011).