

タンパク質-ペプチド結合部位の高速評価技術の開発

○中川 卓也、増田 尚之、石飛 秀斗、後藤 仁志

豊橋技術科学大学大学院（〒441-8580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘 1-1）

【緒言】 癌や関節リウマチなどの未だ有効な治療法がない領域における医薬品開発の主流は抗体医薬へと移行してきている[1]。抗体は標的を特異的に認識する抗原結合部位を持ち、この抗原結合部位のペプチド配列が抗原決定基として抗原を選択する。このため、標的タンパク質の表面上のどこに、どのような配列のペプチドが結合するのかを予め知ることができれば、最先端医薬品開発の効率化を支援することができる。そこで我々は、標的タンパク質のペプチド結合部位を網羅的に探索する新しいドッキング法を開発している[2]。これまで、局所的な最適解のみを選択的に探索するエリート戦略法[3]を用いてきたが、この方法は標的タンパク質全体を網羅した最適解を得られるとは限らず、また、複数の最適解候補を得ることが難しい。JCCJ2012 春季年会では、この問題を改善するため、N分探索木アルゴリズムにエリート戦略を導入したエリートN分探索木法と、コンピュータ囲碁のリアルタイム対戦システムに採用されているモンテカルロN分探索木法[5]、さらに両者を組み合わせたハイブリッドN分探索木法を用い、それらの結果を比較した。その結果、エリートN分探索木法が最も高いスコアを示すペプチド結合部位を見つけることができ、モンテカルロ法を有効に機能させるためには、分木ノードとなるグリッドの選択則を改善する必要があることが分かった。そこで、より高いスコアを持つグリッドを優先的に選択するように改良したモンテカルロN分探索木法を新たに実装した。本報告では、エリートN分探索木法と改良モンテカルロN分探索木法による結合部位探索の結果を比較する。

【方法】 複数の標的タンパク質と特定のペプチドの候補結合部位を見つける探索アルゴリズムは次の手順に従う：(1) 標的タンパク質全体を網羅的に覆うように溶媒接触面解析に基づいて探索グリッドを配置し、(2) ペプチドの各アミノ酸残基を探索グリッドに置き、(3)粗視化した標的タンパク質のアミノ酸残基代表点とペプチドの間の相互作用を、粗視化4体ポテンシャルに基づく評価スコアによって高速評価する[4]。この探索法の最も重要な問題は、タンパク質表面に配置した多数の探索グリッド基盤上に指定したペプチド残基をどのように配置するかである。この問題を解決するため、前述したような二種類の戦略法によるN分探索木アルゴリズムを適用し、それらのハイブリッド法も利用可能である。また、より高速な処理を実現するために並列分散処理技術も適用している。さらに、今回は、実践的探索を試行するため、全ての探索グリッドから探索を開始し、指定した配列を持つペプチドが高スコアを示す配置を結合部位候補と見なして探索を試みる。

【結果】 既知立体構造である標的タンパク質(PDBID: 1TZS)の表面に6,537個の探索グリッドを配置し、指定した配列を持つ8残基ペプチドの高スコア配置を結合部位候補として保存した。エリート、改良モンテカルロ、および改良前のモンテカルロの各戦略アルゴリズムによるN分探索木法を用いて、分木数1~6まで変えた探索テストを行った。各分木数の探索で見つかった最大スコア値、および各戦略法で見つかったTop 1000の平均スコア値をFig. 1に示した。図から明らかなように、前回よりも高い最大スコアを示す結合部位候補を見つけることができた。特に改良モンテカルロによる探索では、エリートによる

探索とほぼ同程度のレベルで、多数の結合部位候補を見つけることができた。分木数をさらに大きくした結果、および計算時間との比較による探索効率に関する議論は年会で報告する。

今回の探索で高く評価されたペプチド配置(偏差値 60 以上)をクラスタリングした結果を Fig. 2 に示す。グリッドに配置されたペプチド構造は、GTGD(Geometric center To Geometric center Distance)と RMSD(Root Mean Square Deviation)を用いて評価することでクラスターに分けられる。色分けした各ペプチドクラスターに対応するタンパク質表面のドメインを結合部位候補として示すことができる。詳細は年会で報告する。

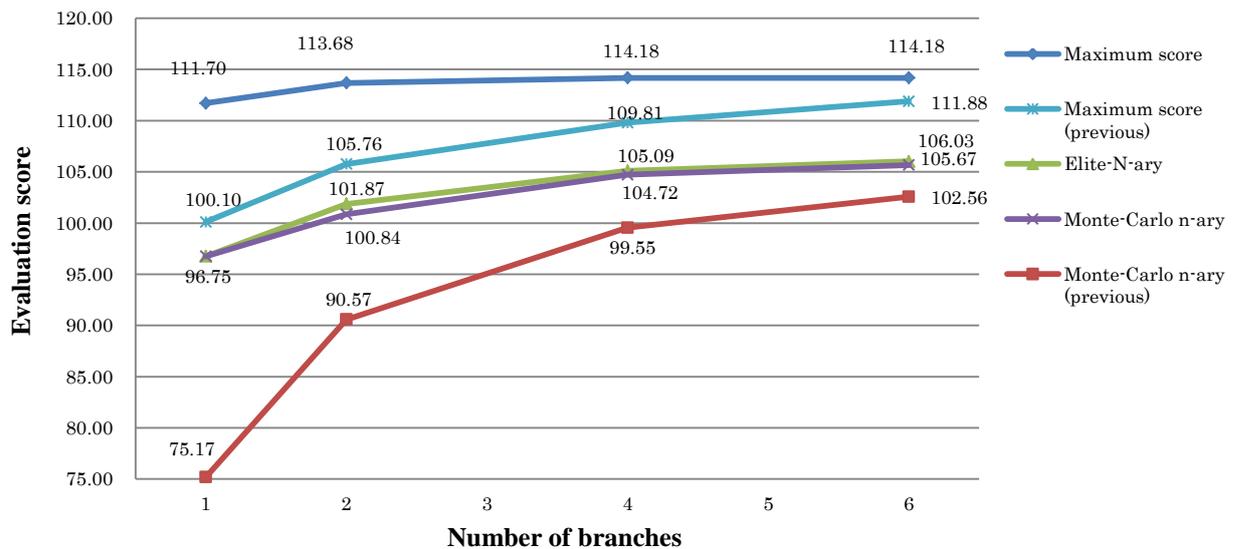


Fig. 1 Changes of maximum and top 1000 averaged scores

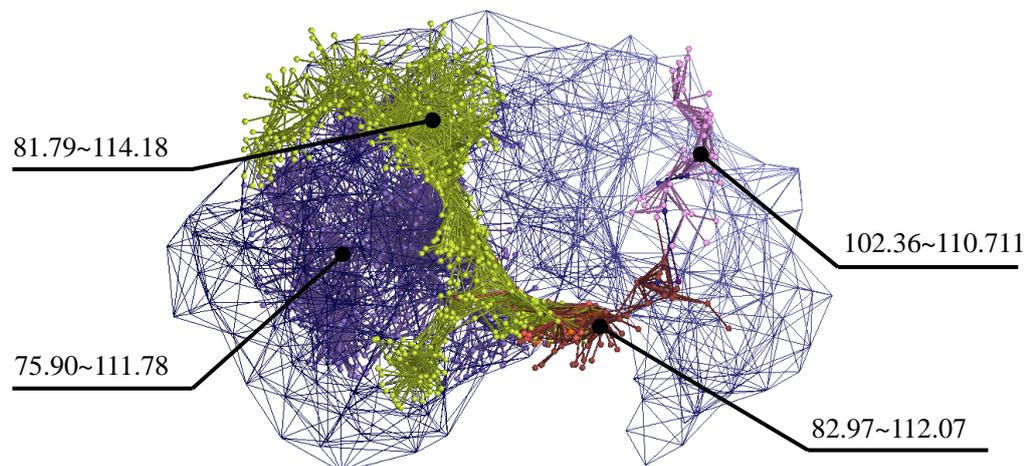


Fig. 2 Candidate binding domains evaluated from higher score peptide clusters

参考文献

- [1] ユート・ブレン(株), 世界の大型医薬品売上高ランキング 2012, <http://www.utobrain.co.jp/>
- [2] T. Aita, K. Nishigaki, Y. Husimi, *Comput. Bio. Chem.*, 34, 53-62 (2010).
- [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).
- [4] B. Krishnamoorthy, A. Tropsha, *Bioinformatics*, 19, 1540-1548 (2003).
- [5] 美添一樹, 石川裕, *IPJS SIG Technical Report*, 2010-HPC-126, 27(2010).