

TSUBAME 共同利用 平成 25 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 GPU による高速化を利用した計算分子設計
英文: Computer-aided Molecular Design using GPU acceleration

利用課題責任者

泰地 真弘人

所属

理化学研究所 生命システム研究センター

邦文抄録(300 字程度)

近年、ペプチドは医薬品やタンパク質間相互作用の制御因子などとして非情に注目を集めている分子である。ペプチドの機能は関連するタンパク質との結合によって発現されるため、標的タンパク質に強く結合するペプチドを合理的に設計する手法が強く求められている。本プロジェクトでは計算機を用いてペプチド分子の設計を行う。計算機を用いる分子設計は主に低分子化合物向けに発展を遂げており、ペプチドにそのまま適用することは難しい。そこでペプチドの特徴をよく理解し、従来の方法に改良を加えることで、ペプチド分子にも適用可能な分子設計手法の開発を目指した。

英文抄録(100 words 程度)

Peptides play important roles in biological processes such as immune responses and signal transduction. These functions are associated with peptide-protein interactions. Therefore, it is important to develop a methodology to design high affinity peptide binders.

In silico Structure Based Molecular Design is an efficient approach for predicting protein-ligand binding affinities. So far numerous techniques have been developed for designing small molecule ligands. But these cannot be applied for peptide design due to its high flexibility. In this work, we developed GPU-accelerated molecular docking software to predict binding modes to target proteins rapidly and predicted peptide's conformations in unbound states to take account of reorganization effects. As a result, our screening method improved the performance of in silico peptide screening against CRK SH2 domain.

Keywords: GPGPU、分子ドッキング、分子設計、ペプチド、インシリコスクリーニング

背景と目的

ペプチドは生体内に広く存在する分子で、その機能はシグナル伝達、免疫応答、恒常性の維持など多岐にわたる。近年、ペプチド分子は、糖尿病の治療や癌ペプチドワクチン療法などの医薬品として用いられるだけでなく、疾病発症のメカニズムを解明するための実験試薬としても用いられるなど、非常に重要な分子として認識されている。これらペプチドの機能発現には、関連するタンパク質との結合が必須である。つまり、このペプチド-タンパク質間相互作用を制御することができれば様々な生体反応の制御が可能となる。

近年では標的タンパク質に強く結合する”低分子化合物”を設計する技術として計算機を利用する手法が広く用いられている。しかしペプチドは低分子化合物と異なる特徴を持つため、従来の方法をそのま

ま適用することはできない。本課題ではペプチドの特徴を捉え、従来の方法に多角的に発展させることで、標的タンパク質に強く結合するペプチドを設計することを目指す。

概要

本課題では分子ドッキングを基礎とした *in silico* スクリーニングを実行し、標的タンパク質に強く結合するペプチド分子を設計する。まず分子ドッキングにより、短鎖ペプチドと標的タンパク質の結合様式を予測する。続いて、得られた複合体構造を基に、MM-PBSA 法を用い結合親和性を算出する。

分子ドッキングは、申請者が独自に開発したプログラムを用いる。ペプチドの特徴の一つは分子内自由度が大きいことである。これは分子ドッキングにおける探索空間が膨大になることを意味するため、

ペプチドの分子ドッキングには莫大な計算能力が求められる。本課題では、その問題を解決するため GPU を利用する。本年度は、当プログラムの GPU の新アーキテクチャである Kepler への対応を行い、さらなる速度向上を達成した。

標的タンパク質にはアダプタータンパクファミリーに属するタンパク質 CRK, GRB2 の SH2ドメインを用いた。結合・非結合が既知のペプチドから成る小テスト系を用いて、スクリーニング条件の検討を行った。分子ドッキングに用いるタンパク質の構造は、分子動力学シミュレーションにより 5 種類ずつ生成した。

インシリコスクリーニングにおいては、ペプチドとタンパク質の複合体構造のみならず、ペプチド単体の水中安定構造の探索も行った。ペプチドはタンパク質との結合の前後で大きく構造が変化することが予想できる(図 1)。そこでタンパク質と非結合状態におけるペプチドの構造を予測し、この効果を親和性評価に反映させる。ペプチドの非結合状態の構造の予測にも前述した GPU を用いる分子ドッキングソフトウェアを用いた。

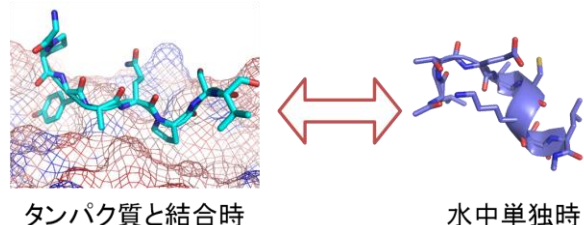


図 1 ペプチドの結合による構造変化のイメージ

結果および考察

市販の分子ドッキングソフトウェアと、本課題で開発した分子ドッキングソフトウェアを用いてインシリコスクリーニングの結果を比較したところ、CRK と GRB2 の両 SH2ドメインについて、本課題で開発した分子ドッキングを用いた場合のほうが既知結合ペプチドの濃縮率が向上した。いずれのタンパク質の構造を用いても傾向は変わらなかった。またここでは、ペプチド単体の非結合時の配座探索は行っていない。

ペプチド単体の非結合時の配座探索を行ったところ、CRK では配座探索を行わない場合より既知結

合ペプチドの濃縮率が向上した。一方、GRB2 では濃縮率が減少し、CRK とは異なる結果が得られた。この結果の違いについて以下の仮説を立てた。CRK と GRB2 の分子動力学シミュレーションから、GRB2 に結合するペプチドはタンパク質に結合していても、末端部分が大きく溶媒に露出し、タンパク質と直接相互作用しない。また構造も大きく揺らぎ一定ではないことがわかった。そのような複合体を形成するタンパク質においては、ペプチドの内部エネルギーの寄与は平均的に算出する必要がある。しかしインシリコスクリーニングでペプチドの非結合時の配座を考慮に入れると、ペプチドの内部エネルギーは用いる構造によってひとつに決まってしまう問題となりうる。一方、非結合時の配座を考慮しない場合は、内部エネルギーは相殺されるので大きな問題とならないのかもしれない。今後は、この部分において考察を加え、さらなるスクリーニング精度の向上を目指す。

まとめ、今後の課題

GPU を用いることで、分子ドッキングを基礎としたスクリーニングの対象分子をペプチドまで拡大することができる。プログラムを Kepler に対応させることで、さらなる速度の向上を達成させることができた。

CRK と GRB2 の SH2ドメインを用いた小規模スクリーニングでは、市販のソフトウェアを用いるより、本課題で開発したプログラムを用いるほうがスクリーニング精度の向上が達成された。

インシリコスクリーニングにおいて、リガンド(ペプチド)分子の非結合時の配座を考慮にいたるところ、CRK と GRB2 ではそれぞれ異なる影響が出ることがわかった。この違いの原因のひとつとして、複合体形成時のペプチド分子の配座柔軟性が考えられる。今後は、この点に焦点を当て、研究を行い、よりよいスクリーニング手法の開発に努めたい。