

3 次元点群を用いたタンパク質阻害剤の高速探索

苅谷 健[†] 古田 諒佑^{††} 入江 豪^{†††} 青木 伸^{††††} 谷口 行信[†]

[†] 東京理科大学工学部情報工学科 ^{††} 東京大学生産技術研究所

^{†††} NTT コミュニケーション科学基礎研究所 ^{††††} 東京理科大学薬学部

1. はじめに

人体に害を及ぼす化学反応を触媒するタンパク質の働きを阻害するために、特定のタンパク質と結合する化合物(阻害剤)を検索することは、創薬において重要なテーマである。本研究では、それらの形状のみに着目し、3次元物体検索技術を応用することで、一定の精度を保ちながら、阻害剤探索の処理を高速化することを目指す。

2. 従来研究

Trott ら [1] は化学的な親和性に注目して、化学エネルギーの最小化問題を解くことで阻害剤探索を行う手法を提案した。Eguida ら [2] は、阻害剤が結合するタンパク質の部位(ポケット)を3次元点群として表現し、Rusu ら [3] が提案した FPFH 特徴量を使用して特徴を記述し、3次元的位置合わせ(レジストレーション)を行う。Trott らの手法では、莫大な計算資源と計算時間が必要という問題がある。3次元特徴に注目した Eguida らの手法では、候補となる阻害剤のサイズが大きくなると、推定が不安定になるという問題がある。

3. 3次元点群を用いた阻害剤探索

提案する阻害剤探索の手順を図1に示す。

(a) 阻害剤分子の3次元点群の取得(図1-(a)): 阻害剤表面を3次元点群として取得し、すべての点について FPFH 特徴量を算出しデータベースに格納しておく。

(b) ポケットの3次元点群の取得(図1-(b)): ポケット P を指定し、その分子表面を3次元点群として取得し、FPFH 特徴量を算出する。

(c) ドッキングシミュレーション(図1-(c)): 1. で作成したデータベースのすべての阻害剤 L に対して、ポケット P とのレジストレーションを行い、注目している阻害剤とポケットに最も隙間なく嵌り込む形状の阻害剤の位置・姿勢を推定する。レジストレーションの特徴点マッチングでは RANSAC アルゴリズムを使用する: (i)特徴空間において、ポケットのすべての点の近傍点を対応点候補とする、(ii)対応点候補から、 n_{ransac} 個をランダムサンプリングし、ポーズを推定する。(iii) (i), (ii)を繰り返し、対応点が多く、または対応点の平均二乗誤差が最も小さいものを出力する。

(d) スコアリング(図1-(d)): ステップ3で求めたポーズの安定性を評価するスコアを計算する。スコアのもっとも低いものから順に k 個の阻害剤を検索結果として出力する。

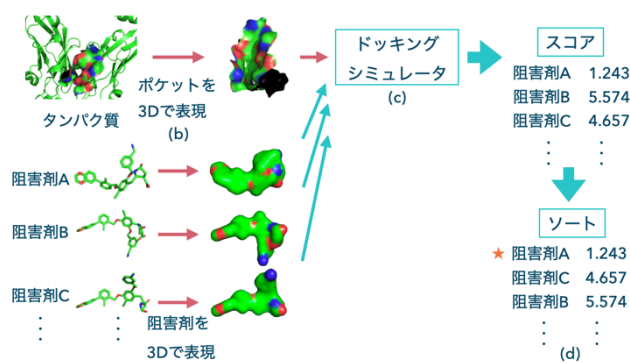


図1. 提案手法のアーキテクチャ

表1. 実験結果

	Top-5 Acc.	Top-10 Acc.	時間
従来手法[1]	0.42	0.47	58分
提案手法	0.21	0.32	6分

スコアは

$$\text{score}(L, P) = \text{NNE}(L, P) + \alpha \text{PE}(L, P)$$

と定義する。NNE()は阻害剤の点群の各点に対して、ポケットの点群内の最近傍点との二乗誤差を計算し平均をとった値である。PE()は阻害剤がポケットの外部にはみ出したときに重み α をつけるペナルティ項である。

4. 実験

データセットとして標的タンパク質(クエリ)には、DUD-E[4]のサブセット DUD-38 に含まれるタンパク質のポケット38個を用いた。検索対象は DUD-E に登録されているタンパク質の阻害剤97個とした。38種類のポケットのそれぞれに対して、提案手法で阻害剤候補を検索し、Top- k 正解率(Top- k Acc.)と一つのクエリの処理時間を求めた結果を表1に示す。従来手法を比べて、正解率を約15%の低下したものの、約10分の1の時間で阻害剤探索を行うことができた。

参考文献

- [1]O.Trott. Journal of computational chemistry, Vol. 31, No. 2, pp. 455-461, 2010.
- [2]M.Eguida. Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 63, No. 13, pp. 7127-7142, 2020.
- [3]R.Rusu. In 2009 IEEE international conference on robotics and automation, pp. 3212-3217. 2009.
- [4]M.Mysinger. Journal of medicinal chemistry, Vol. 55, No. 14, pp. 6582-6594, 2012.