

Multiple target screening (MTS) 法と docking score index(DSI)法

MTS 法とは、標的蛋白質構造をもとにした structure-based の高効率の薬物スクリーニング法であり、DSI 法とは、既知活性物質をもとにした ligand-based の高効率の薬物スクリーニング法である。

myPresto は、これら独自の *in silico* スクリーニング手法との組み合わせで、高い活性化合物の予測を可能にする。ヒット探索のための *in silico* スクリーニングは、通常、標的蛋白質に対して化合物ライブラリーに含まれる多数の化合物を順次ドッキングし、スコアの低い化合物をヒット化合物候補として採択するがヒット化合物予測精度は、ランダムスクリーニングよりはましとは言え、いまだに低い。我々は、多数の蛋白質と化合物ライブラリーを準備し、蛋白質 化合物相互作用行列を作成することで、飛躍的にヒット化合物予測率を向上させている。

【Multiple target screening(MTS)法】

化合物ライブラリーに対し、標的蛋白質以外に多数の蛋白質を用意し、総当たり式にドッキング計算を行い、蛋白質 - 化合物相互作用行列を作成する。通常の *in silico* スクリーニング手法で、標的蛋白質に結合する化合物をドッキングスコア（スコア）の強い順に選択しても、そのヒット率は低い。標的蛋白質に対し強いスコアを示す化合物を選択すると、その化合物は、他の蛋白質に対しても強いスコアを示しており選択的に標的蛋白質に対して強い結合性を示しているわけではないことがしばしば見られる。MTS 法では、逆に、1つの化合物に着目し、それがどの蛋白質に結合するのかを調べ、標的蛋白質に最も強く結合する化合物をヒット化合物の候補とする。

In silico screeningへの応用 (Multiple target screening)

1つの蛋白質に対して、どの化合物が結合しやすいかは、予測困難。

1つの化合物に着目すると、どの蛋白質により結合しやすいかは、かなり正確にわかる。

化合物ライブラリー (chemical compound library)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	1	12	8	3	1	1	4	2	4	1	6
2	9	11	9	2	2	6	5	3	3	5	5
3	10	10	10	12	3	5	6	5	2	4	4
4	11	9	5	1	6	4	2	1	1	3	3
5	4	8	7	11	5	3	7	6	11	2	2
6	3	1	6	4	4	12	1	4	10	6	1
7	8	2	2	5	9	2	8	7	9	7	12
8	12	5	11	6	8	11	9	8	8	8	11
9	2	7	3	10	7	10	10	12	12	9	10
10	7	3	12	7	12	9	11	9	7	10	9
11	6	4	4	8	10	8	12	10	6	11	8

蛋白質ライブラリー (protein pocket library)

標的蛋白質

HIT化合物

1化合物をどの蛋白質に結合しやすいかでsortingする。

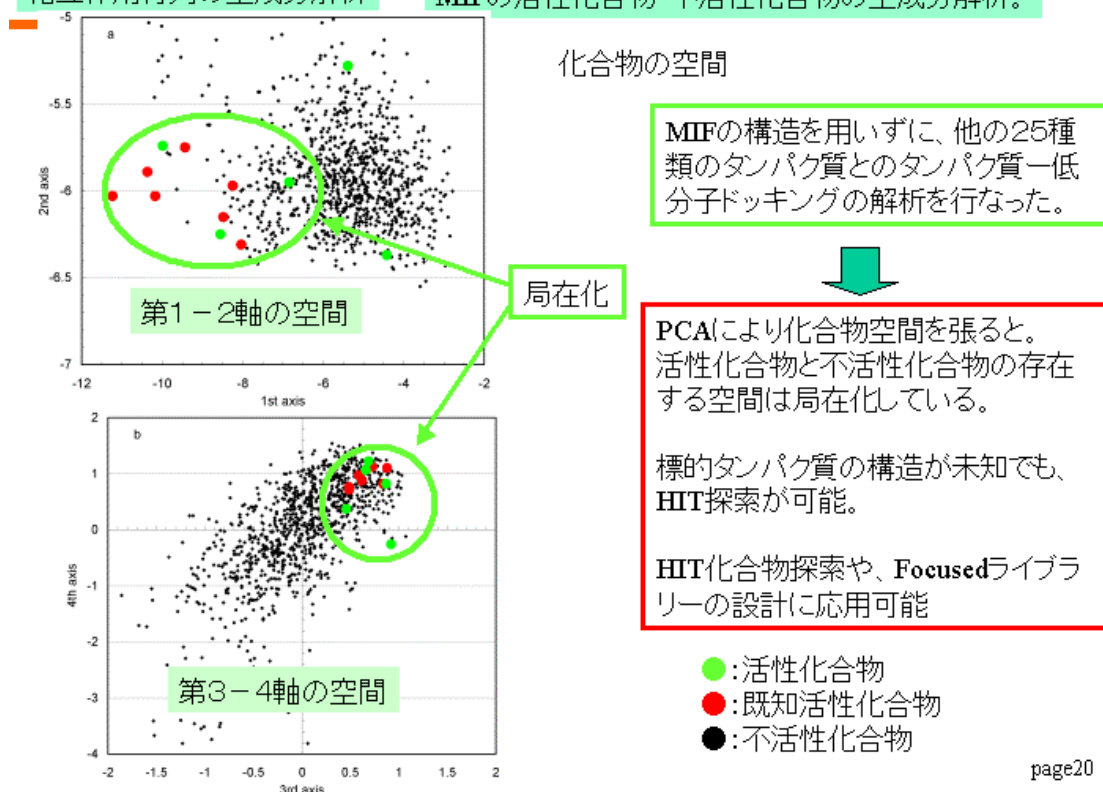
蛋白質 化合物相互作用行列を利用すると、スコアの精度を改善することもでき、また、既知の活性化化合物が存在する場合、既知活性化化合物が優先的に予測されるようにスコアを補正することもできる。MTS法を適用した結果、化合物ライブラリーから予測上位1%の化合物を採択したとき、ランダムスクリーニングに比べて約40倍のエンリッチメントを得ることが示されている。

【Docking score index 法】

DSI法は、蛋白質 化合物相互作用行列を用いて、既知の活性化化合物と類似の化合物を検索する方法である。異なる化合物であっても、同一の蛋白質に強く結合する化合物は類似の化合物とみなすことにするが、スコアの精度は低いので、スコアのなすベクトルの特徴を抽出することにする。特徴抽出は主成分分析によって行なう。マクロファージ遊走阻害因子に対し、実証実験を行なった。実験により新規ヒット化合物を、文献より既知化合物を収集し主成分解析したのが図である。

相互作用行列の主成分解析

MIFの活性化化合物・不活性化化合物の主成分解析。



page20

緑は、新規に発見したヒット化合物、赤は既知化合物、黒の点は不活性化化合物を表す。活性化化合物が化合物空間の中で局在化していることがわかる。

DSI法では、標的蛋白質の立体構造は必要でないことから、G-protein coupled receptor (GPCR)のように立体構造未知の標的に対しても適用することができる。DSI法を適用した結果、化合物ライブラリーから予測上位1%の化合物を採択したとき、ランダムスクリー

ニングに比べて平均約70倍のエンリッチメントを得ることが示されている。

【仕様・使用条件】

化合物データベースは、Sybyl mol2 file format にて準備していただく。化合物 ID, 溶媒和自由エネルギーなどの情報は、コメント行に記載。DB ソフトは、別途準備していただく。蛋白質 化合物相互作用行列は、テキストファイル形式である。

容量：約 400 万化合物の立体構造と、182 種類の蛋白質と 200 万化合物の蛋白質 化合物相互作用行列では圧縮形式で 30 GB 未満。解凍後で 500 GB 程度のディスク容量が望ましい。

DSI 法の利用では、1 - 数 CPU 以上で利用可能。MTS 法では 30 CPU 程度以上が実用的には望ましい。

【参考文献】

- Y. Fukunishi, H. Nakamura, "Improvement of protein-compound docking scores by using amino-acid sequence similarities of proteins", *Journal of chemical information and modeling*, 48, 148-156 (2008)
- Y. Fukunishi, S. Hojo, H. Nakamura, "An efficient in silico screening method based on the protein-compound affinity matrix and its application to the design of a focused library for cytochrome P450 (CYP) ligands.", *Journal of chemical information and modeling*, 46, 2610-22 (2006).
- Y. Fukunishi, S. Kubota, H. Nakamura, "Finding ligands for G-protein coupled receptors based on the protein-compound affinity matrix", *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 25, 633-43, (2007)
- Y. Fukunishi, S. Kubota, H. Nakamura, "Noise reduction method for molecular interaction energy: application to in silico drug screening and in silico target protein screening", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 46, 2071-2084 (2006).
- "Similarity among receptor pockets and among compounds: Analysis and application to *in silico* ligand screening", Y. Fukunishi, Y. Mikami, H. Nakamura, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 24, 34-45 (2005).
- "Classification of chemical compounds by protein-compound docking for use in designing a focused library", Y. Fukunishi, Y. Mikami, K. Takedomi, M. Yamanouchi, H. Shima, H. Nakamura, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 523-533 (2006).

- “Multiple target screening method for robust and accurate in silico screening”, Y. Fukunishi, Y. Mikami, S. Kubota, H. Nakamura, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 25, 61-70 (2005).
- “A virtual active compound produced from the negative image of a ligand-binding pocket, and its application to in-silico drug screening”, Y. Fukunishi, S. Kubota, C. Kanai, H. Nakamura, *Journal of Computer-Aided Mol Design*, (2006) 20, 237-48.
- M. Sukumaran, S. Hojo, H. Tsujishita, H. Nakamura, Y. Fukunishi, “In silico drug screening method based on the protein-compound affinity matrix using the factor selection technique “, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42:1-11 (2007)
- Y. Fukunishi, H. Nakamura, “ Prediction of protein-ligand complex by docking software guided by other complex structures ” , *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 26 (2008) 1030-1033.