

# 相互作用エネルギーを用いたドッキングのポスト処理による バーチャルスクリーニングの精度向上

安尾 信明<sup>1,a)</sup> 関嶋 政和<sup>1,2</sup>

**概要:** 情報技術を用いた創薬では、標的に対する活性化合物を入手するためにバーチャルスクリーニングが行われるが、その精度は未だ不十分である。本研究では、バーチャルスクリーニングの精度を向上させることを目的とし、タンパク質-リガンドドッキングのポスト処理によるリランキングを行なった。具体的には、ドッキング中に計算されるリガンドとタンパク質の各残基の相互作用エネルギーをそのまま用い、活性化合物と類似した相互作用をもつ化合物が高得点となるスコアである SIEVE-Score を開発し、Glide SP モードとの比較を DUD-E ベンチマークセットを用いて行った。

**キーワード:** タンパク質-リガンドドッキング, リランキング, *in silico* 創薬, Structure-based Drug Design

## Improvement of virtual screening accuracy by postprocess based on interaction energy

YASUO NOBUAKI<sup>1,a)</sup> SEKIJIMA MASAKAZU<sup>1,2</sup>

**Abstract:** Virtual screening is often used in order to obtain novel compound for specific target protein. In this study, we proposed a new reranking method of the result of docking simulation to improve the accuracy of virtual screening. We made a new score named SIEVE-Score (Similarity of Interaction Energy VVector Score) based on the interaction energy of ligand and each amino acid residue of protein. SIEVE-Score is calculated by the distance of interaction energy between ligand and ligands known actives and non-actives. We also evaluated this method using Glide the DUD-E Diverse set.

**Keywords:** protein-ligand docking, reranking, *in silico* drug discovery, Structure-based Drug Design

### 1. 序論

医薬品開発は我々の健康に関わる重要な産業であるが、新規医薬品の開発にかかるコストは年々増大しており [1]、情報技術を用いたコストダウン手法の需要が高まっている。情報技術を用いた創薬の中でも、薬剤の標的となるタンパク質に対して効果のある薬剤候補化合物を発見する手法はバーチャルスクリーニングと呼ばれる。バーチャルス

クリーニングの手法は大きく分けて Structure-based Drug Design (SBDD) と Ligand-based Drug Design (LBDD) が存在する。SBDD は主にタンパク質の立体構造情報を用いて行うもので [2]、LBDD は主に既知の化合物の情報を用いて行うものである [3]。SBDD の長所は、LBDD と比較して既存の化合物との類似度が低い新規の化合物が得られることが期待でき、また副作用や薬剤耐性を考慮した戦略をとることも可能である点であり [4]、更なる精度向上が期待されている。

SBDD で用いられるシミュレーション手法の一つにタンパク質-リガンド間ドッキングが存在する。これは、標的タンパク質に薬剤候補化合物を仮想的にドッキングし、そのエネルギーを評価することで最も安定な結合状態を探

<sup>1</sup> 東京工業大学 大学院情報理工学研究科 計算工学専攻  
Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology

<sup>2</sup> 東京工業大学 学術国際情報センター  
Global Scientific Information and Computing Center, Tokyo Institute of Technology

a) yasuo.n.aa@m.titech.ac.jp

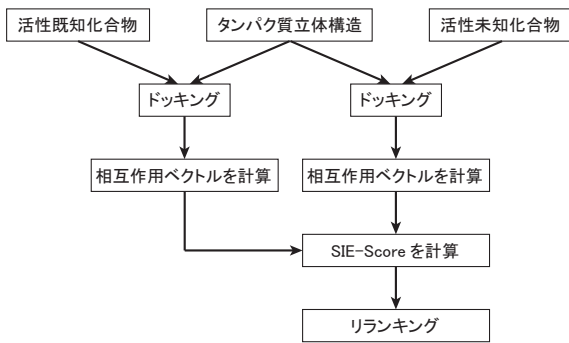


図 1 フローチャート

索するシミュレーションである．代表的なドッキングを行うアプリケーションには，GOLD[5]，Glide[6]，AutoDock Vina[7] が挙げられる．化合物を評価した結果は，多くのドッキングを行うアプリケーションにおいては結合自由エネルギーを模したスコアで表される．スコア関数を改善する工夫は様々に行われているが，未だ最良の手法は定まっていない [8][9]．

そこで，ドッキングの結果に既知の化合物の情報を取り入れて新たなスコアを提案し，精度を向上しようとする試みが存在する．SIFt[10] は既知の化合物と相互作用の方式が類似している化合物を取得する手法である Interaction Fingerprint を提案している．Interaction Fingerprint は，化合物とタンパク質の相互作用の有無をその種類ごとに 1 残基あたり 7bit のデータにし，活性が既知の化合物との類似度を Tanimoto 係数で比較するものであった．また，SIFt を発展させた Interaction Fingerprint を構成する手法に SPLIF[11]，Pharm-IF[12] 等がある．

しかし，これらの手法においては，相互作用の有無を 0 もしくは 1 で判断するため，相互作用の強さの情報が失われている．同一の種類のものであっても，その位置関係や距離によって相互作用の強さは異なり，それは化合物の結合しやすさに影響すると考えられる．本研究では，結合の強さを評価に含むため，ドッキング中に得られる相互作用エネルギーを各残基ごとに抽出し，それらの間の距離を用いたスコアを提案する．また，そのスコアによるリランキングの精度を評価するため，ベンチマークセットを用いた評価を行い，その精度向上について考察する．

## 2. 手法

### 2.1 概要

本研究で提案するバーチャルスクリーニングの手法を図 1 に示す．まず，データセットから活性の有無が既知の化合物を入手する．次に，これらの化合物と活性が未知の化合物をタンパク質立体構造にドッキングし，ドッキング結果から各残基との相互作用エネルギーの値をまとめた相互作用ベクトルを抽出する．活性未知の化合物も同様にドッキングした後，活性既知の化合物との相互作用ベクトル間

の距離を用いた SIEVE-Score を計算し，その値でリランキングを行う．

### 2.2 データセット

ドッキングには DUD-E データセットの Diverse サブセットを用いた [13]．このデータセットには 8 種のタンパク質が登録されており，各タンパク質について共結晶構造が一つ，活性のあるアクティブ化合物，そして活性のないと考えられるデコイ化合物が登録されている．今回は Actives\_final に登録されている化合物を活性あり，Decoys\_final に登録されている化合物を活性なしとした．Diverse サブセットの詳細を表 2.5 に示す．

### 2.3 ドッキング

ドッキングを行うアプリケーションは Glide version 65013[6] を用いた．各タンパク質の結晶構造を Schrodinger 社の Prep Wizard によって前処理し，XGlide cross-docking script を用いて結晶構造のリガンドの位置にドッキング用のグリッドを生成した．このグリッドに対してすべての化合物を Glide SP モードでドッキングした．この際，Write per-residue interaction scores のオプションを使用した．

### 2.4 結果の処理

ドッキング結果から各残基との相互作用エネルギーを抽出し，並べることでベクトル化した．これを相互作用ベクトルと呼ぶ．活性未知の化合物は，活性既知の化合物との相互作用ベクトル間の距離によって求まる SIEVE-Score (Similarity of Interaction Energy VECtor Score) を用いて評価される．SIEVE-Score  $S(l)$  は，

$$S(l) = \sum_{i \in \text{ligands}} w_i \min \left( \frac{1}{\text{dist}(l, i)}, 1 \right) \quad (1)$$

で定義される．ここで， $l$  は評価する化合物， $\text{ligands}$  は活性が既知の化合物の集合， $w_i$  は化合物  $i$  の重み， $\text{dist}$  は化合物の相互作用エネルギーを表すベクトル間のユークリッド距離である．

このスコアは，既知の活性化合物との距離が近く，不活性化合物との距離が遠いほど高いスコアとなる．距離が非常に近い場合に距離の逆数が発散してしまうことを防ぐため，距離が 1 未満の場合 1 としている．重み  $w_i$  は，活性化合物と不活性化合物の比率のバランスを考慮し， $i$  が活性のない化合物であれば  $-1$ ，活性のある化合物であれば (不活性化合物数)/(活性化合物数) とした．また，今回の実験においては，その化合物自身を除くすべての化合物から SIEVE-Score を計算し，リランキング前の Glide SP モードの結果と比較した．

表 1 DUD-E Diverse データセット

標的名	概要	PDB	活性あり数	活性なし数
AKT1	Serine/threonine-protein kinase AKT	3cqww	293	16450
AMPC	Beta-lactamase	1l2s	48	2850
CP3A4	Cytochrome P450 3A4	3nxu	170	11800
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4	3odu	40	3406
GCR	Glucocorticoid receptor	3bqd	258	15000
HIVPR	Human immunodeficiency virus type 1 protease	1xl2	536	35750
HIVRT	Human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase	3lan	338	18891
KIF11	Kinesin-like protein 1	3cjo	116	6850

## 2.5 相互作用ベクトル間の距離の評価

DUD-E データセットの AMPC と HIVRT に含まれる化合物について、活性がある化合物同士、活性がない化合物同士、活性がある化合物とない化合物の三種類のペアを無作為に 10000 ペアずつ選び、それらの距離を計算した。それぞれのペアにおいて、同じ化合物同士のペアは選ばれないが、同じ化合物が何度も選ばれることがある。

## 3. 結果・考察

DUD-E Diverse データセットでの結果の ROC 曲線を図 2, AUC を表 2 に示す。AKT1, HIVRT, GCR においては、いくつかの化合物がドッキングできないと判定されたため、ROC 曲線が (1, 1) を通らず途切れている。Glide SP モードの結果に比べ、AUC で上回ったのは 8 標的の中 4 標的であるが、AUC の平均は 0.736 から 0.770 へと向上した。個別の標的を見ると、AKT1 や AMPC, CXCR1 は AUC で 0.1 以上精度が向上する標的、CP3A4, GCR, HIVPR は AUC の差が 0.05 程度であり変化のない標的、HIVRT, KIF11 は AUC で 0.5 以上精度が低下する標的となる。

今回の結果では、特に顕著な精度の向上が見られるのは AMPC と CXCR4 であり、どちらも活性化合物が少ない標的である一方、活性化合物が多い HIVPR と HIVRT では精度の低下が見られる。

表 2 AUC

Target Name	Glide	提案手法
AKT1	0.589	0.757
AMPC	0.847	0.994
CP3A4	0.641	0.61
CXCR4	0.879	0.988
GCR	0.523	0.56
HIVPR	0.791	0.745
HIVRT	0.733	0.678
KIF11	0.881	0.825
平均	0.736	0.770
標準偏差	0.121	0.141

また、精度の上昇と下降が顕著だった AMPC と HIVRT を対象とし、相互作用ベクトル間の距離にどのような差があるのかを考察した。図 3 は、相互作用ベクトル間の距離

の分布を表すヒストグラムである。図 3(a), (b) は AMPC, (c), (d) は HIVRT を表し、図の赤いヒストグラムは活性あり化合物と活性なし化合物の間の距離、青のヒストグラムは (a), (c) では活性あり化合物同士の距離、(b), (d) では活性なし化合物同士の距離を示す。

活性あり化合物同士、活性なし化合物同士の距離が近く、活性あり化合物と活性なし化合物の間の距離が遠いような標的は、SIEVE-Score によって精度の上昇が期待できる標的タンパク質である。従ってこのヒストグラムにおいては、青のヒストグラムが赤のヒストグラムよりも距離が小さい領域に分布する標的が望ましい。

両標的とも多峰性の分布になっており、相互作用ベクトルにいくつかの大きなクラスタがあることが示唆されるが、AMPC においては図 3(a) の距離 100 の部分におけるクラスタには活性有り化合物はまったく含まれていない。これは、ドッキング結果に含まれる偽陽性の構造を SIEVE-Score によって効率よく取り除くことが可能であることを示しており、AMPC に対して SIEVE-Score が精度よく予測を行うことができていることの一因であると考えられる。一方、精度が低下した HIVRT においては、活性あり化合物が含まれないクラスタは見られず、距離の分布もあまり違いが見られない。このような標的においては、現状の SIEVE-Score はあまり効果があるとはいえず、ドッキングスコアに比べて精度が低下する。

## 4. 結論

本研究では、ドッキングの精度向上を目指して、相互作用エネルギー間の距離を用いた SIEVE-Score によるランキング手法を開発した。この手法により、DUD-E Diverse データセットにおける AUC の平均値で比較すると元々のドッキング結果よりも精度が向上すること、特定の標的においては大きく精度が向上することを示した。しかしながら、半数程度の標的においては精度が低下してしまうため、より高精度を達成することができるスコアの開発、もしくは事前にどの程度精度が向上するか、もしくは向上しないかを予測する手法の検討などが今後の課題である。

## 参考文献

- [1] Mullard, A.: New drugs cost US \$2.6 billion to develop, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 13, No. 12, pp. 877-877 (2014).

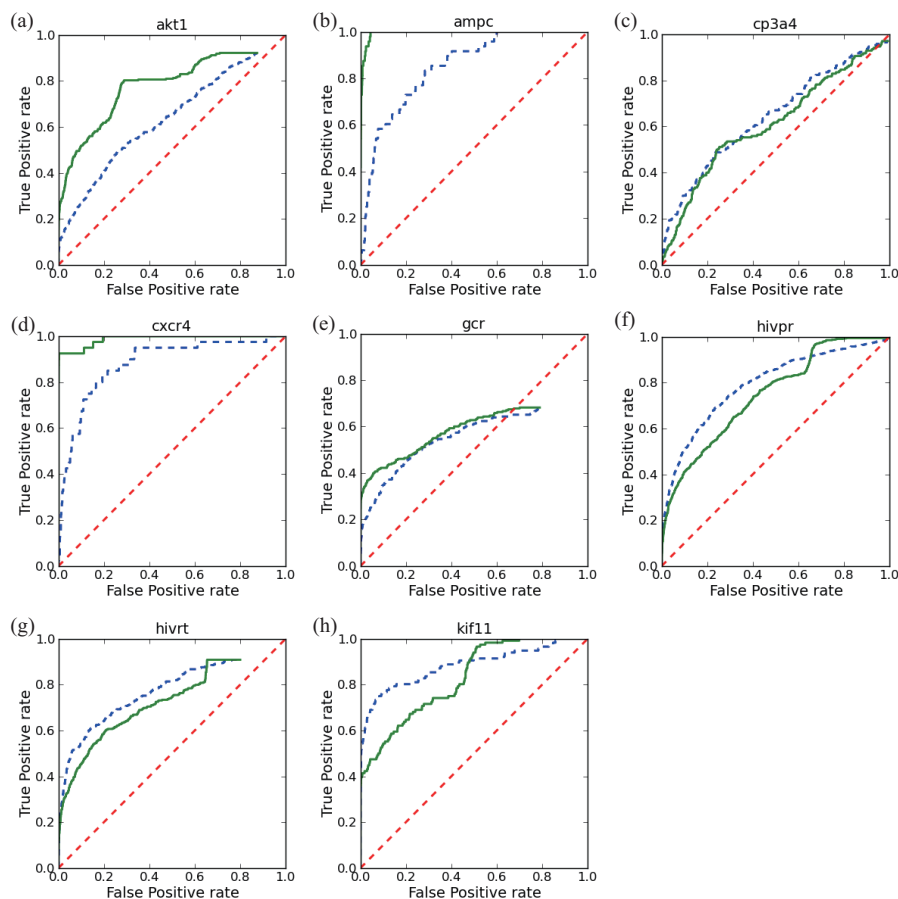


図 2 結果

縦軸: True positive rate, 横軸: False positive rate, (a): AMPC, (b): AKT1, (c): CXCR4, (d): CP3A4, (e): GCR, (f): HIVRT, (g): HIVPR, (h): KIF11 緑実線: 提案手法, 青点線: Glide, 赤点線: ランダム予測

- [2] Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K. and Cournia, Z.: Structure-based virtual screening for drug discovery: Principles, applications and recent advances, *Current topics in medicinal chemistry*, Vol. 14, No. 16, p. 1923 (2014).
- [3] Acharya, C., Coop, A., Polli, J. E. and MacKerell Jr, A. D.: Recent advances in ligand-based drug design: relevance and utility of the conformationally sampled pharmacophore approach, *Current computer-aided drug design*, Vol. 7, No. 1, p. 10 (2011).
- [4] Nobuaki, Y. and Masakazu, S.: Application for evaluating and visualizing the sequence conservation of ligand-binding sites, *IPJS Transactions on Bioinformatics*, Vol. 8, pp. 9–13 (2015).
- [5] Jones, G., Willett, P., Glen, R. C., Leach, A. R. and Taylor, R.: Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking, *Journal of molecular biology*, Vol. 267, No. 3, pp. 727–748 (1997).
- [6] Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shelley, M., Perry, J. K. et al.: Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy, *Journal of medicinal chemistry*, Vol. 47, No. 7, pp. 1739–1749 (2004).
- [7] Trott, O. and Olson, A. J.: AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *Journal of computational chemistry*, Vol. 31, No. 2, pp. 455–461 (2010).
- [8] Grinter, S. Z. and Zou, X.: Challenges, applications, and recent advances of protein-ligand docking in structure-based drug design, *Molecules*, Vol. 19, No. 7, pp. 10150–10176 (2014).
- [9] Yuriev, E., Holien, J. and Ramsland, P. A.: Improvements, trends, and new ideas in molecular docking: 2012–2013 in review, *Journal of Molecular Recognition*, Vol. 28, No. 10, pp. 581–604 (2015).
- [10] Deng, Z., Chuaqui, C. and Singh, J.: Structural interaction fingerprint (SIFt): a novel method for analyzing three-dimensional protein-ligand binding interactions, *Journal of medicinal chemistry*, Vol. 47, No. 2, pp. 337–344 (2004).
- [11] Da, C. and Kireev, D.: Structural Protein–Ligand Interaction Fingerprints (SPLIF) for Structure-Based Virtual Screening: Method and Benchmark Study, *Journal of chemical information and modeling*, Vol. 54, No. 9, pp. 2555–2561 (2014).
- [12] Sato, T., Honma, T. and Yokoyama, S.: Combining machine learning and pharmacophore-based interaction fingerprint for in silico screening, *Journal of chemical information and modeling*, Vol. 50, No. 1, pp. 170–185 (2009).
- [13] Mysinger, M. M., Carchia, M., Irwin, J. J. and Shoichet,

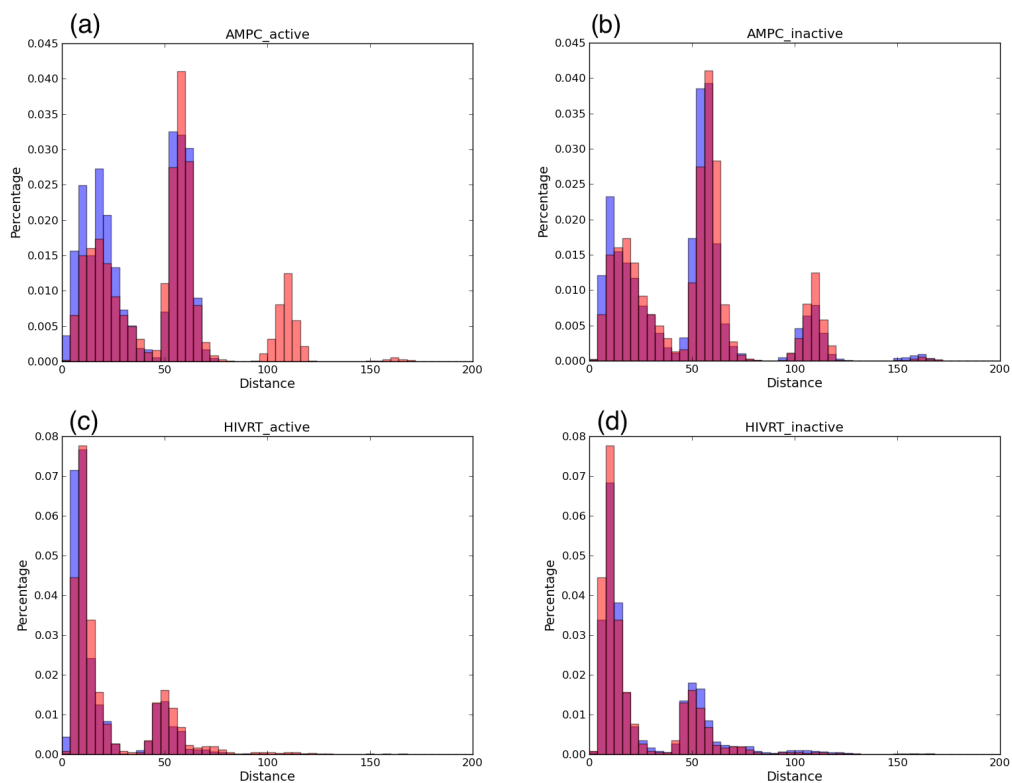


図 3 相互作用ベクトル間の距離の分布

縦軸: 存在比率, 横軸: 相互作用ベクトル間の距離 (a), (b): AMPC, (c), (d): HIVRT  
赤: 活性あり化合物と活性なし化合物の間の距離, 青: (a), (c) では活性あり化合物同士の間の距離, (b), (d) では活性なし化合物同士の間の距離

B. K.: Directory of useful decoys, enhanced (DUD-E): better ligands and decoys for better benchmarking, *Journal of medicinal chemistry*, Vol. 55, No. 14, pp. 6582–6594 (2012).