

# MOE を用いたペプチドドッキングシミュレーション

株式会社モルシス

池上 貴史

近年、低分子医薬品や抗体医薬品に加え、ペプチドや核酸アプタマーなどの中分子医薬品が注目されている。ペプチドをリガンドとすることで、標的への特異性や、溶解度、合成しやすさ、製造コストなどの観点から、低分子や抗体の医薬品開発における問題を解決できる可能性がある。

一般的に、ペプチド医薬品は五百~数千の分子量を持ち、残基数では数残基から十数残基以上におよぶ。アミノ酸残基の膨大な数の組み合わせの中から適切なペプチドを効率的に絞り込むには、計算化学的な手法が期待される。特に、ペプチドの高精度なドッキングシミュレーションは、候補ペプチドのバーチャルスクリーニングや、より相互作用の強いペプチドの設計等に利用できる。

MOE の Dock プログラムは、低分子やタンパク質など様々な分子をリガンドとするドッキングシミュレーションに利用することができるが、現時点ではペプチドに特化したプロトコルは搭載されていない。ペプチドをリガンドとしてドッキングシミュレーションを行う場合、以下のような問題がある。

- ① 配座の問題: ペプチドは多数の回転可能な結合を持ち、膨大な数の配座候補が存在する。また、通常の配座解析では $\alpha$ ヘリックスや $\beta$ シートなどの二次構造が得られにくい。
- ② 結合部位の問題: ペプチドはタンパク質の広く浅いくぼみに結合している場合があり、結合部位の場所の定義が困難な場合がある。

そこで、我々は MOE のタンパク質-タンパク質ドッキングのプロトコルをベースにしてタンパク質-ペプチドのドッキング手法を考案し、その計算の精度を検証した。今回、ペプチドを抗原とした抗体-ペプチドの複合体構造を MOE Project Database 中から抽出し検証セットとして、計算結果と比較した。このセッションでは、MOE を用いたペプチドをリガンドとしたドッキングシミュレーションの方法について紹介する。