

GRIFFIN : GPCR-Gタンパク質結合選択性予測システム

諏訪 牧子

副研究センター長 (生体膜情報チーム長)



Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) は、細胞外から神経伝達物質、ペプチドなどのリガンドを受容して細胞内のGタンパク質 (サブファミリー Gi/o, Gq/11, Gs) と選択的に結合した結果、様々な生体内の反応に関与します (図1)。現在、世界中で流通している薬剤の約半数がこの機構の制御をねらったものであり、GPCRは効果的な新薬開発の重要なターゲットなのです。創薬の観点から言えば、特定のGタンパク質の活性化を選択的に制御できる薬物を探索することが必要で、各々のリガンド候補による各Gタンパク質の活性化をモニターする必要がありますが、この目的で効率的、網羅的に解析できる実験系を立ち上げるのは困難です。もし、予めバイオインフォマティクス側から、この問題に対する答えを用意できれば、GPCR関連の創薬に貢献できるでしょう。

私たちはリガンド情報とGPCR配列を入力すると結合するGタンパク種を予測できる方法の開発を目指し、結合選択性に本質的なドメインを抽出しそれを基に機能分類することを考えました。これまでGPCRとGタンパク質の接触部分と考えた先行研究がありますが、精度の良い予測が出来ていません。これに対し、私たちは単に接触面だけではなく、全体の構造を見るべきだと考えました。何故なら、リガンドとGPCRおよびGタンパク質の結合複合体が一つのシステムとして働くでしょうから、これら全体の物理化学的特徴とGタンパク質の結合選択性に相関性があると考えの方が自然だからです。

まずリガンド、GPCR、Gタンパク質の各部位の物理化学的な特徴量を網羅的に抽出し、その中からN個の特徴量を抜き出してGPCRをN次元のベクトルとして表現します。このベクトルをN次元空間にプロットして、結合リガンドとGタンパク質既知のGPCRの位置に帰属することで予測が可能になります。N個の特徴量として何をピックアップし、N次元空間で判別超平面を何にすれば最適な予測が出来るのかというのは、機械学習手法であるサポートベクターマシン (SVM) に任せ、最適化された条件で判別を行ったところ、それぞれのGタンパク質に対して90%近くの感度、選択性で予測出来ました。

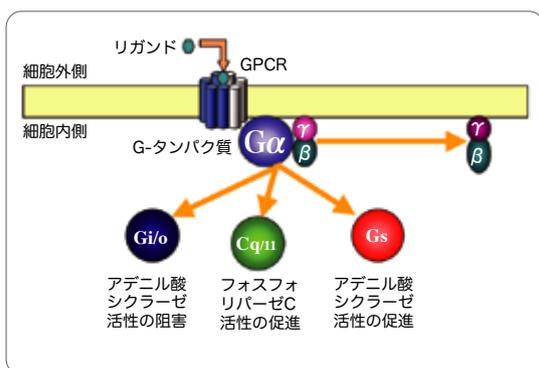
GPCR-Gタンパク質結合選択性予測システムGRIFFIN (<http://griffin.cbrc.jp>, 図2) はリガンドの分子量、GPCRの配列を入力することにより、Gタンパク質種を予測することができます。リガンドの分子量は100~30,000など範囲指定入力ができるので、リガンド未知のオーファンGPCRについても予測を可能にしています。

私たちの研究のミソは、リガンド、GPCR、Gタンパク質の複合体全体を考え、Gタンパク質接触面とは遠いリガンド結合部位まで考慮したところにあります。GRIFFIN というのは、ギリシャの神話において上半身が鷲、下半身が獅子という生物で、金塊を足でつかんで守っていると言われます。まるでGPCRがリガンドと結合した時のように、嘴 (くちばし) で獲物をつかんだ瞬間に全身の体勢が変化して、金塊をつかむ力も変わっているでしょう。

Reference

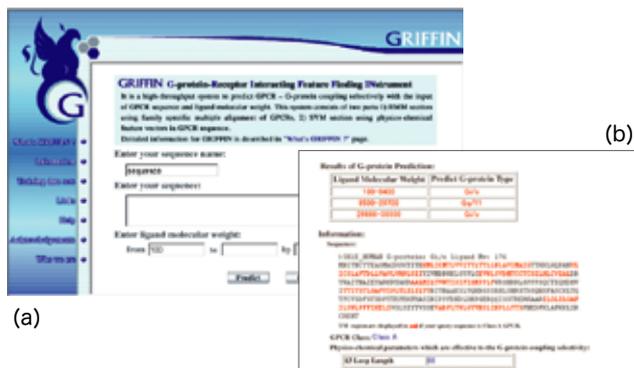
- *1 Yabuki, Y., Muramatsu, T., Hirokawa, T., Mukai, H., Suwa, M.: "GRIFFIN: a system for predicting GPCR - G-protein coupling selectivity using a support vector machine and a hidden Markov Model", *Nucleic Acids Res.* (2005) in press.

図1



GPCR機能発現機構の模式図

図2



(a) GRIFFINのトップページ。配列とリガンド分子量を入力すると、(b) 結合Gタンパク質種を出力する。