

---

シミュレーテッドアニーリング  
及川 雅隆

---

## 1 今回の報告

今月は、奈良先端科学技術大学院大学の入試準備のため、シミュレーテッドアニーリングの研究は休ませさせて頂いた。そのため、私の希望する「蛋白質機能予測講座」における取り組みたい研究テーマと、その課題についての小論文をもって、今回の報告に替える。

## 2 研究課題の背景

ゲノム解析によって得られた塩基配列は、生命を理解するためのもっとも基本となるデータである。ある塩基配列が与えられれば、その構造と機能が決まることになる。しかしその決定原理は未だ解明されていない。そのため、構造と機能を予測する研究が、現在盛んに行なわれている。

タンパク質の立体構造とその機能には深い関係がある。新規に構造予測されたタンパク質の機能を知るには、既に解明された構造と比較すればよい。もし似た構造が見つければ、そのタンパク質と同じ機能をもつと予測できる。このため、同じ構造を見つけるための立体構造の比較・解析を行なう手法が不可欠である。

一方、近年では特定の生物個体に注目し、その全タンパク質の立体構造の解明を試みる構造ゲノミクスプロジェクトが、国内外で本格的に進められている。この結果、タンパク質の立体構造データベースである PDB<sup>1</sup>への登録数は、今後飛躍的に増加すると予想される。立体構造を比較する場合、立体構造データの増加にともない、その比較を効率よく行う必要がある。

## 3 タンパク質構造の比較・解析

現在の構造比較のデータベースには、いくつかある。まず VAST<sup>2</sup>は 2 つのタンパク質を比較する際、最初に最も統計的に有意な 2 次構造要素 ( $\alpha$  ヘリックスや  $\beta$  シート) の対応付けを発見し、その対応付けを手がかりとして、Ca 原子の対応付けを見つけ出している。一方、MATRAS<sup>3</sup>は分子進化のマルコフ連鎖モデルにより、構造の類似度を与えるスコア関数を定義している。最初に二次構造要素スコアにより粗く比較し、その後さらに詳細なスコアとして、残基環境スコアや残基間距離スコアを用いている。その他のデータベースには、DALI や MODBASE などがある。以上のデータベースについて

<sup>1</sup>Protein Data Bank

<sup>2</sup>Vector Alignment Search Tool

<sup>3</sup>Markovian TRAnsition of Structure evolution

は、研究を始めるにあたって、そのアルゴリズムに関連する参考文献を読む必要がある。

これらデータベースの他に、阿久津は構造比較のアルゴリズムとして部分構造を高速に検索のためのハッシュ法や、二つの立体構造に関して、対応するアミノ残基数が多くなるように、片方の立体構造に対する回転・平行移動を計算するアルゴリズムの研究をした。また、松田らは連続した 4 つの炭素に対して、それらを順に結ぶ 3 つの直線を選び、最初の 2 つの直線で決まる平面に対する 3 つめの直線の角度を、炭素を 1 つずつ変化させながら求めてゆき、この角度の系列として立体構造を表現する手法を開発した。また、その各炭素の角度を正 20 面体の各面に対応させ、立体構造を 20 個の文字列表現している。この方法は、アミノ酸の配列比較用に開発されたプログラムを、ほぼそのまま利用できる利点をもつ。

## 4 期待される効果

タンパク質構造の比較・解析の研究は、タンパク質の類似性の発見から、その類似性を引き起こす進化的、機能的、あるいは物理的制約条件を見出すことが目的であり、立体構造構築原理に関する多くの知見が得られる」と考えられている。

タンパク質の構造から機能が高精度で予測できれば、バイオ産業に与える効果は非常に大きい。機能予測により、たとえば特定の病気に関与するタンパク質に対して、その活性の発現部位や発現機構を知ることができる。これにより、病気にきめ細かく対処できることになる。また、特定のタンパク質だけに作用する医薬品の、設計や開発にも役立てることが可能である。将来的には、タンパク質の設計からそのシミュレーションまでのすべてを、計算機内で実現することが出来るようになるかもしれない。その結果、必要とされる実験の量を大幅に減らすことになるだろう。これにより、研究開発の経済的・時間的コストを節約し、倫理・安全面からも社会に貢献すると思われる。計算によるアプローチは、現在行なわれている分子生物学実験を完全に代替することはあり得ないだろうが、21 世紀のバイオテクノロジー産業の基盤を支える技術となると、私は大きく期待している。

## 5 翌月への課題

シミュレーテッドアニーリングの並列プログラムを作成し、研究に取り組む。