

タンパク質立体構造を操作するシステムの開発

天白 進也

Shinya TEMPAKU

1 はじめに

近年、タンパク質の立体構造予測が注目されている。タンパク質は生命現象に直接関わる重要な物質であり、その機能は構造に依存するとされている。そのため、タンパク質の立体構造を予測することにより、病理の解明、新薬の開発、特定の機能を持った人工タンパク質の設計など様々な分野への応用が期待されている。また、自然界のタンパク質はエネルギーが最も低い安定した状態で存在することが知られている。したがって、系の正しいエネルギー関数さえ与えられれば、タンパク質の立体構造予測はエネルギー最小化問題として取り扱うことができる。

しかし、自然界のタンパク質を完全にモデル化するエネルギー関数は存在しない。そのため、エネルギー最小化にのみ依存した手法によるタンパク質の立体構造予測には限界がある。そこで、従来の予測手法に加えて、人の目による評価、修正を行なうことでこれらを解決するシステムを実装する。

2 従来の手法の問題点

タンパク質のエネルギー関数は様々なものが提案されている。しかし、自然界のタンパク質を完全にモデル化するエネルギー関数は存在しない。そのため、各エネルギー関数でのエネルギー最小状態を求めてたとしても、それが天然構造と一致するという保証はない。また、エネルギー関数によって構造の評価基準が異なるため、出やすい部分構造や出にくい部分構造が存在する。さらに、タンパク質の立体構造予測は、探索空間が膨大であるため、非常に計算コストがかかる。また、人が見ればあきらかに不自然な構造であっても、最適化手法を用いて立体構造を予測する場合、新たな構造に遷移するまでに時間がかかる、あるいは遷移しない場合がある。

3 目標とするシステム

3.1 システム概要

従来の最適化による予測手法を用いて立体構造予測をする際に、生成された全ての立体構造を見やすい形で利用者に提示する。利用者が提示された立体構造を見て予測がどのように進んでいるかを確認し、場合によっては提示された立体構造に手を加えてそれを元に再び最適化を開始させることのできるシステムを開発する。本シス

テムの概念図を Fig.1 に示す。

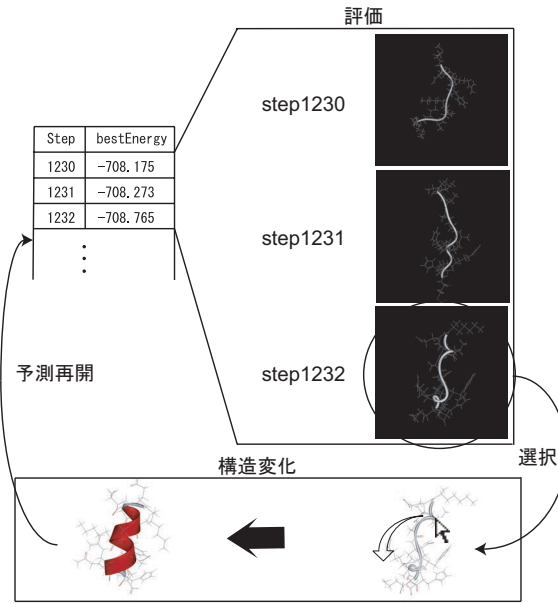


Fig. 1 システムの概念図

3.2 システムの機能

本システムに必要な機能は大きく 2 つに分けることができる。

- 予測中に生成された全立体構造を表示させる機能
- 立体構造を操作する機能

このうち予測中の立体構造を表示する部分の実装を瀬戸川が、立体構造を操作する部分の実装を天白がそれぞれ担当する。

3.3 提案システムによるメリット

- 予測中に生成された立体構造を表示することで、探索の様子を人が見て確認することが可能となる。
- 人による修正が入ることで、従来の方法では出すことが難しかった構造を出すことが可能となる。
- 予測中の立体構造を修正することで、少ない計算量でより良い立体構造が得られる可能性がある。

4 空間構造のパラメータ

タンパク質の立体構造を決定づける重要なパラメータには以下のものがある。

- 結合長 : 2原子間の距離
- 結合角 : 3原子によって構成される角度
- 二面角 : 4つ以上の原子からなる分子では, 結合を中心軸として自由に回転できる場合がある. その際の結合の周りの回転角.

結合長, 結合角は原子の種類や結合の種類でほぼ確定する. したがってタンパク質の立体構造は二面角のみで表せる.

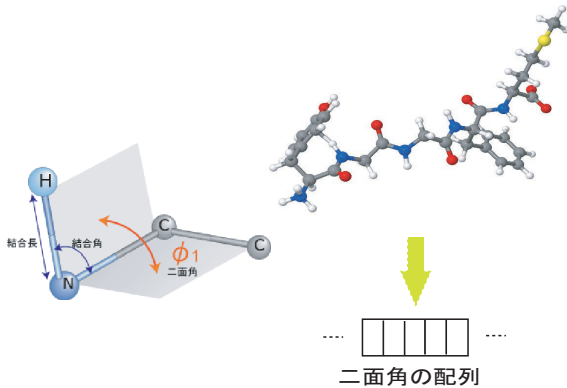


Fig. 2 立体構造と二面角の対応

5 タンパク質の立体構造を操作する機能

5.1 システム概要

タンパク質の立体構造を表示し, 立体構造を操作する機能を実装する. また, タンパク質の構造を変化させた際に, そのエネルギーを表示する. タンパク質の表示には, jmol¹を用い, その機能を拡張することで, 立体構造を操作する機能を実装する.

5.2 実装

タンパク質の立体構造を操作する機能および, エネルギー表示機能の実装について説明する.

5.2.1 タンパク質の立体構造を操作する機能

1. 構造を変化させたい位置の原子の情報から, それに対応する二面角の配列のインデックスを求める
2. その二面角を一定角度ずつ変化させたpdbファイル²を生成する.

¹タンパク質の立体構造表示ソフトの一つで, Java Applet であるため, ブラウザから実行可能であるほか, 複数のファイルフォーマットに対応している. また, 現在開発が活発に行われている.

²Protein Data Bank ファイルフォーマット. タンパク質の立体構造を定義するファイル形式の一つ.

3. 生成されたpdbファイルを組み合わせアニメーションファイルを作成し, ブラウザで表示する

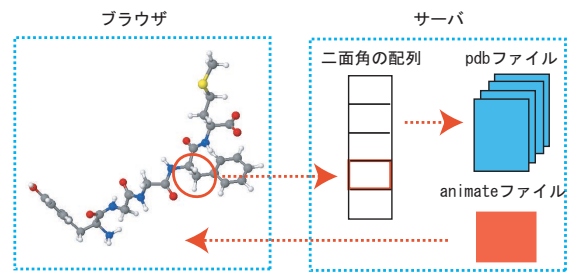


Fig. 3 タンパク質の構造を操作する機能

5.2.2 エネルギー表示機能

1. 表示しているアニメーションのフレーム番号からそれに対応するpdbファイルを決定する
2. エネルギーを計算し, ブラウザで表示する

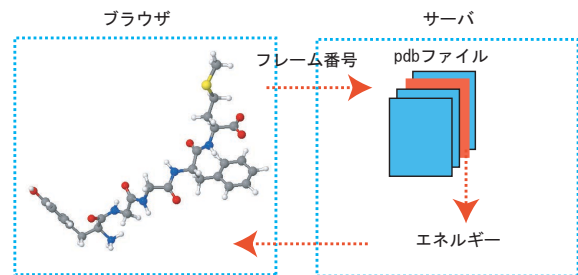


Fig. 4 エネルギー表示機能

6 今後の方針

本研究では, タンパク質の立体構造予測を行う際に, 従来の最適化手法と, 人による評価, 修正を組み合わせる手法を提案した. この手法により, 違った観点から立体構造を予測することが可能になるため, 従来の手法のみでは出すのが困難であった構造を出すことができる可能性がある.

現行のシステムでは, タンパク質の二面角の一つしか変化させることができないため, 人の意図した構造に変化させることが難しい. 従って, 複数の二面角を同時に変化させる機能の実装と, インタフェースの向上が今後の課題である. また, 予測中に生成された全立体構造を表示させる機能と連携し, 従来の計算機を用いた予測手法に今回提案した人による評価・検討を行なう新しい手法を加えた場合の効果を検証する.

参考文献

- 1) Jmol

<http://jmol.sourceforge.net/http://jmol.sourceforge.net/>