

# プロテーム時代におけるタンパク質立体構造の第一原理的予測

高田 彰二

神戸大学理学部

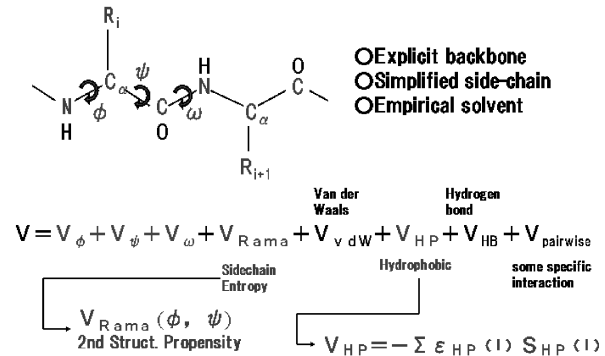
## 〈研究の目的と進め方〉

本研究はタンパク質立体構造の第一原理的予測に真向から挑戦するものである。その解決には二つの鍵がある。一つは良いモデル＝エネルギー関数の構築であり、もう一つは高効率の構造探索である。本研究は両者にそれぞれ独自のアプローチで挑み、ゲノム配列がコードする大規模なタンパク質群の立体構造予測を目指す。前者については、これまでに構築してきた物理化学的な理論に基づくタンパク質の粗視化モデルを用いて、大規模な折れたたみシミュレーションを行い、その結果をフィードバックさせることでタンパク質エネルギー関数を改良する。構造探索の効率化については、マルチカノニカルアンサンブル法、並列計算機に適したレプリカ交換法と、フラグメント組合せ法などを使い分けて、最適の手法を開発する。

## 〈研究開始時の研究計画〉

- (1) 獲得目標：
  - 1) 00アミノ酸程度までの安定なタンパク質（ドメイン）の第一原理的立体構造予測を成功させる。
- (2) 研究計画：
  - 1) タンパク質相互作用エネルギー関数SimFoldの精密化：側鎖を1原子、3原子、または全原子で表現した3つの階層のエネルギー関数を完成し、荒削りな高速計算から徐々に計算精度を高める計算へとシフトさせる方法を確認する。また、芳香環間の相互作用や塩橋など側鎖対に依存した特異的な相互作用をより正確に導入する。
  - 2) 既知構造データベースを使った学習によるモデルパラメータの最適化：タンパク質のエネルギー関数は、「任意のタンパク質に対して、天然状態の自由エネルギーの計算値が変性状態のそれより低くなる」ようなものでなければならない。本研究では、これを定量化した指標（Zスコア）を指導原理にエネルギー関数Eのパラメータεを自動最適化する。
  - 3) Bakerのフラグメント法による高速構造探索法の開発：Bakerらのフラグメント組み立て法は、局所的な構造をデータベースから選んでくることによって、探索する構造空間を“タンパク質らしい”ものに限定することに成功している。構造予測の観点からは、この手法は効率がよいと考えられるので、これを我々のプログラムに導入する。

## Solvent-Induced Multi-body Force Field



## 〈研究期間の成果〉

1. タンパク質エネルギー関数の改良：1)側鎖全原子を陽に含んだ高精度関数の開発した。2)構造データベースをもとに、各アミノ酸の二面角特性を分布関数としてとりだし、それをもとに高精度な局所相互作用モデルを作成した。これらをもとに、構造データベースによるパラメータ最適化のアルゴリズムを組み合わせて高精度エネルギー関数を構築した。
2. タンパク質構造の高速探索法の開発：構造探索を高速に行うために、前年度から応用してきたフラグメント組合せ法は、詳細釣り合いを満たさないという欠点を持つことを見出した。そこで、我々は、詳細釣り合いをみたす新しいアルゴリズムを開発し、それをもとに拡張アンサンブル法を利用して高速探索を可能にした。
3. ベンチマークテスト：1. 2.に基づいた手法をテストするために、数個のタンパク質の構造探索・予測ベンチマークテストを行った。小型（70残基程度以下）のタンパク質では、本方法によって、正しいフォールド予測ができることを明らかにした。

## 〈国内外での成果の位置づけ〉

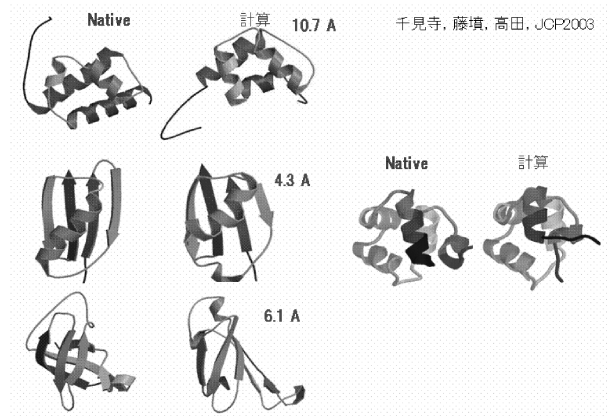
第一原理的立体構造予測は世界中でし烈な競争にあるが、その中でWashington大学のBakerグループが頭ひとつ抜き出している。彼らの方法は、既知構造データベースを駆使したもので、バイオインフォマティクスの要素が大きい。欧米の幾つかのグループおよび東大の清水らがその路線で研究を行っている。我々は、物理化学的なタンパク質立体構造構築原理の理解を目指して、物理化学モデルにもとづく分子シミュレーション法を開発してきた。そのような立場の研究は、Cornell大のSheragaグループなども行っている。このような立場はより本質的ではあるが、計算が遅いなどの問題が指摘されている。本研究ではBakerらの方法の良い点“フラグメント法”を我々の物理化学モデルに取り入れることで、バイオインフォマティクスと物理化学の融合をはかる。

国際構造予測コンテスト(CASP4, CASP5)：我々の方法の達成度を他者と客観的に比較するために、2年に一度行われる国際構造予測コンテストに参加した。比較的小型のタンパク質二つについて、相対的に見て、かなり良

いフォールドを予測することが出来た。

#### 〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

CASP4, CASP5に参加して、明らかになった課題は、いかにして、100残基以上のタンパク質を効率よく構造探索することができるか、である。今後、この問題に焦点をしばり、構造予測問題解決へむけて研究を進める。



#### 〈今後の課題〉

フラグメント組合せ法を改良し、より効率よくサンプリングできるようにすることがまず肝要である。それをもとに、網羅的なシミュレーションによって構造サンプリングとエネルギー関数の再最適化を繰り返し行い、徐々に予測精度を高めていく予定である。

#### 〈研究期間の全成果公表リスト〉

- 1) S. Takada, Protein Folding Simulation With Solvent-Induced Force Field: Folding Pathway Ensemble of Three-Helix-Bundle Proteins, *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, 42, 85-98 (2001)
- 2) 高田彰二, 蛋白質の立体構造トポロジーとフォールディング, *蛋白質核酸酵素*, 46, 148-153 (2001).
- 3) J.J. Portman, S. Takada, and P.G. Wolynes, Microscopic theory of protein folding rates. I. Fine structure of the free energy profile and folding routes from a variational approach, *Journal of Chemical Physics*, 114, 5069-5081 (2001).
- 4) J.J. Portman, S. Takada, and P.G. Wolynes, Microscopic theory of protein folding rates II. Local reaction coordinates and chain dynamics, *Journal of Chemical Physics*, 114, 5082-5096 (2001).
- 5) N. Koga and S. Takada, Roles of native topology and chain length scaling in protein folding: Simulation study with Go-like model, *Journal of Molecular Biology*, 313, 171-180 (2001)
- 6) Akira R Kinjo and Shoji Takada, Effects of macromolecular crowding on protein folding and aggregation studied by density functional theory: Dynamics, *Physical Review*, E 66 (051902), 2002
- 7) Akira R Kinjo and Shoji Takada, Effects of macromolecular crowding on protein folding and aggregation studied by density functional theory: Statics, *Physical Review*, E 66 (031911), 2002
- 8) Hiroaki Fukunishi, Osamu Watanabe and Shoji Takada, On the Hamiltonian replica exchange method for efficient sampling of biomolecular systems: Application to protein structure prediction, *Journal of Chemical*

*Physics*, 116:9058-9067, 2002

- 9) Fujitsuka, Y., Takada, T., Luthey-Schulten, Z.A., Wolynes, P.G., Optimizing Physical Energy Functions for Protein Folding, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 54, 88 (2004)
- 10) 高田彰二, タンパク質の立体構造予測—粗視化モデルによるアプローチ, *化学フロンティア* 8, 98-109 (2002)
- 11) Jin, W., Kambara, O., Sasakawa, H., Tamura, A., Takada, T., De novo design of foldable proteins with smooth folding funnel: Automated negative design and experimental verification, *Structure*, 11, 581 (2003)