

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-5. バイオインフォマティクス
小項目	1-5-3. タンパク質間相互作用

<p>概要</p> <p>相互作用部位予測、ドッキング予測とも、現在、十分な予測精度が得られていないが、データの蓄積と多様な解析技術の開発により、5年後までには実用性の高いものが登場する。ドッキング予測では、物理的相互作用の解析が可能な精密なモデリングと構造変化への対応が重要な課題であり、分子シミュレーションの技術が鍵となる。今後、分子認識メカニズムや複合体の構築機序の解明に向けた研究が進展するものと予想される。</p>	<p style="text-align: center;">タンパク質間相互作用予測</p>
<p>現状と最前線</p> <p>タンパク質間相互作用予測に関する研究には、相互作用部位予測、ドッキング予測、物理的相互作用予測の3つのアプローチがある。</p> <p>相互作用部位予測では、タンパク質のアミノ酸配列のみを用いて予測する手法と、配列と構造の両方を用いて予測する手法（タンパク質の構造が既知の場合）がある。予測に利用する配列特徴としては、アミノ酸の出現頻度、その進化的保存、物理化学特性などが挙げられ、構造特徴としては、アミノ酸の極性、溶媒露出度などが挙げられる。これらの特徴をニューラルネットワークやサポートベクターマシンなどの機械学習を用いてコンピュータに学習させ予測する手法がよく用いられている。現状では、再現度（Recall）・精度（Precision）とも、配列のみを用いた予測で約30%、配列と構造の両方を用いた予測で約50%を達成しているものがあるが、学習の条件や対象、相互作用部位の定義などにより結果はまちまちである。</p> <p>ドッキング予測は、既知のタンパク質の単体構造を用いて、それらの複合体構造を予測する。まず、タンパク質の単体構造を剛体として扱い、これら2つのタンパク質間の相互作用エネルギーを、疎水性相互作用や静電相互作用のポテンシャル、その他経験的なポテンシャルから計算し、それらを最小にする複合体構造を求める。現状では、ポテンシャルエネルギーを最小にする構造が必ずしも天然の複合体構造に対応しておらず、多数の構造を生成し、クラスタリングを行って、大きなクラスタの代表構造を予測構造として選択するなどの手法が一般に用いら</p>	

れている。その後、側鎖のモデリングやドッキングの際の構造変化に対応した構造精密化が行われる。ドッキング予測の国際コンテストである CAPRI の結果によれば、ほぼ正しく予測できる割合は全予測件数の 0~3 割程度（対象による）で、さらなる精度の向上が求められている。

物理的相互作用予測については、溶媒効果を取り入れた分子シミュレーションによる解析が、ドッキングの精密化と合わせて一般に用いられている。結果は、対象の系やシミュレーション条件などによるところが大きく、一般的な手法の確立は今後の課題である。

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 高精度相互作用部位予測手法の開発
 - ・ 相互作用部位予測の網羅的な適用によるタンパク質間相互作用ネットワークの構築
 - ・ タンパク質間相互作用データベースの構築
 - ・ 高速かつ高精度なドッキング予測手法の開発
(データの蓄積と多様な解析技術の開発により、5 年後までには実用性の高いものが登場する。)
- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ タンパク質-タンパク質の分子認識メカニズムおよび複合体の構築機序の解明
(これに関連するデータの蓄積・分類、酵素反応や電子伝達などの生化学反応の解析、薬剤設計、酵素設計などへの応用研究。X 線自由電子レーザー装置の運用により実験データが格段に増え、これらの研究は格段に進むと思われる。)

キーワード

ドッキング予測、複合体モデリング、分子シミュレーション、分子認識

(執筆者： 清水謙多郎)