

Name : 鎌田 真由美
Title : タンパク質間相互作用に関する研究
Institute: 京都大学化学研究所 バイオインフォマティクスセンター
Partner institute: Macromolecular Modeling Group, Free University of Berlin
Duration: 2012 年 4 月 7 日 ~ 7 月 2 日
Report: <u>研究生活</u> ITP のご支援により 2012 年 4 月 7 日より約 3 ヶ月間、ドイツ Free University of Berlin の Macromolecular Modeling Group へ滞在させていただいた。前々年度に続き 2 度目の滞在であった今回は、Ernst-Walter Knapp 教授の指導のもと、自身の研究テーマと同じくタンパク質の立体構造を研究対象とし、主に複合体形成をテーマに研究を行なっている博士課程の学生 Jan Zacharias と Gerrit Korff と共に、タンパク質間相互作用に関する研究を行った。滞在中はベルリンの西側の Charlottenburg 地区にアパートを借り、賃貸契約を始めとした家主とのやり取りを含め、海外滞在中の貴重な経験をする事が出来た。滞在したアパートには音楽家の学生が多く住んでいたこともあり、芸術家の集まる街ベルリンの雰囲気を直に感じられたと共に、繰り返し続く練習の音に自分自身も励まされた。 滞在させていただいた Macromolecular Modeling Group は、生体高分子に対する物理化学特性に基づく計算機科学的アプローチを用いた研究、主にケモインフォマティクスを行っている研究室である。メンバーは、9 名の Ph.D 学生と 2 名のポスドク、そして随時訪問滞在中の共同研究者が数名いた。共同研究者達は、数週間～数ヶ月といった単位で気軽に当グループを訪れている様で、築いた協力関係を継続的に保ち、研究課題を発展させるにはとても魅力的な環境であると感じた。滞在中は共に研究を行う 2 人の Ph.D 学生と同じ部屋に席を用意していただき、後ろを向けばすぐに議論出来るといったとても良い環境の中で研究をさせていただけた。当研究室では、ほぼ毎週進捗報告を主にしたグループセミナーを行っており、時には外部研究者を招いた講演もあった。6 月には NIH の Prof. Dr. William Eaton 氏を招いた講演があり、タンパク質立体構造の folding に関するとても興味深い話を聞く事が出来た。また、他機関で行われたセミナーにもいくつか参加することが出来た。更に、今回始めて海外の Ph.D Defense (博士論文公聴会) にも立ち会う事が出来た。Defense を行ったのはメキシコからの学生であったが、当日は母国から両親と親戚が、そして恋人や友人が駆けつけており、日本の公聴会との雰囲気の違いを直に感じる事が出来た。 渡欧後すぐの 4 月 12～15 日には、本 ITP のパートナー機関であるベルリンの



Fig.1 Hiddensee workshop. 全ての発表が終わった後、島内をサイクリングした。宿泊したバンガロー (右下)。

Research Training Group “Computational System Biology (CSB)” が毎年行っている Workshop に、Knapp 教授のご配慮から参加させていただくことが出来た。CSB は Humboldt University, Max-Planck Institute, Charite, Free University of Berlin そして Max-Delbrück-Center からなる若手研究者育成を目的とした研究プログラムである。Workshop は、ベルリンから電車で船を乗り継ぎ 5 時間程の所に位置する、ドイツ北西のバルト海に面した Hiddensee という小さな島で、3 泊 4 日の合宿形式で行われた。朝から夕方まで各学生の 25 分の口頭発表と invited participants による講演があり、私も現在行っている研究について口頭発表をした。学生の発表は主に代謝・遺伝子ネットワークの制御解析、また細胞運動のモデリング等に関する system biology のトピックで、新鮮で興味深い話であった。また、ほとんどの学生が外国語である英語をほぼネイティブに使いこなして盛んに議論していた。その姿に圧倒され、英語力向上の必然性を強く感じた。食事がプログラムに含まれていない夜は、宿泊先のバンガローに各々が持参した料理を持って集まり、今後の進路に関する話からその他個人的な話まで様々語り合った。この Graduate プログラムの学生は皆仲が良かっただけでなく、研究に関しても互いに切磋琢磨しているようであり、そのような環境・関係性をうらやましく思った。この workshop で出会った Ph.D の学生達とは、その後のベルリン滞在中もホームパーティをする等、交流を深める事が出来た。

研究成果

今回の滞在では、タンパク質間相互作用と複合体形成に関して研究を行っている 2 人の Ph.D 学生と共に、タンパク質複合体の相互作用部位に関する研究を行った。タンパク質は単体で機能するものもあるが、その多くが他の分子と複合体を形成することでその機能を果たしている。2 つの独立した分子が与えられた時、その分子間での相互作用領域、更にはその残基ペアを知る事が出来れば、複合体形成の予測を行う事が出来、細胞システムの理解や構造ベース創薬 (SBDD) において重要な手掛かりとなる。そこで今回、与えられる 2 つの構造データからその構造間での相互作用領域に含まれる残基ペアの予測手法開発を試みた。まず、アミノ酸配列と構造データからの特徴ベクトルの作成を行った。各分子を構成するアミノ酸残基一つ一つに対して、その残基を中心として左右 1 残基ずつ含む長さ 3 の window (窓) を適用し、アミノ酸配列情報から特徴ベクトルを作成した。20 アミノ酸を表す binary features, BLOSUM matrix の各アミノ酸一致行から得られる features, そしてアミノ酸の様々な特性を数値化表現したデータベース AAindex から取得できる features を加え、一つの chain pair に対して合計約 3600 の features を得た。次に PDB から取得できる構造情報から特徴ベクトルを作成した。タンパク質間相互作用を考える上で重要な指標のひとつが、溶媒接触表面 (ASA) である。ASA は Fig.2 に示すように半径 R の球 (水分子は $R=1.4\text{\AA}$) を分子表面にそって動かした時の球の中心の軌道により得られ

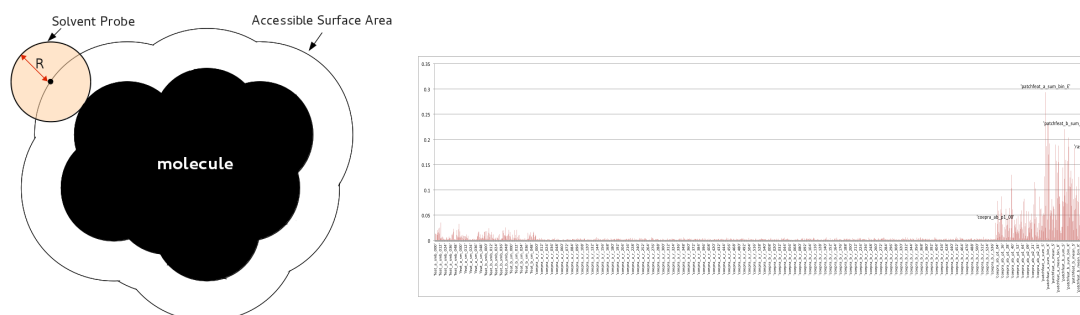


Fig.2 Accessible Surface Area (左)と Feature weight (右)

る。ASAが大きい残基は分子表面に位置していると言える。各残基のASAに加えて、共同研究者のJanが提案するPatch featuresを導入し、配列ベースの特徴と併せて相互作用残基の予測を行った。データセットには、もう一人の共同研究者GerritがPDBから作成したドッキングベンチマークセットから作成し、前回滞在した2010年にÖzgür Demirとの共同研究[1]で用いた、線形スコア関数と正則化項を持つ目的関数によって予測を行った。Traning setに対する学習の結果得られた各特徴に対応するweightをFig.2の左のグラフに示している。配列情報から得られる特徴が水平軸の左から始まり、右端は構造情報から得たASAとPatch featureである。グラフから明らかに配列情報の特徴よりも構造情報から得た特徴に対するweightが大きい事が判る。このweightに対する解析結果から、構造情報から得られる特徴を主に用いて予測を行ってみたところ、予測結果が良くなる事を確認した。不要な（weightの低い）特徴は、前回の共同研究で用いたL1正則化項を目的関数に用いると、そのweightがゼロに抑えられる。つまり学習の過程で自動的に特徴選択が出来る。今後これを用いてどのような特徴が予測タスクにおいて重要であるかの確認を行う。現在得られている予測結果もpublishedされている他手法に比べてcomparativeであることから、正則パラメータの設定や特徴に関する解析を行い、継続的に連絡を取りながら結果をまとめていきたいと考えている。

参考文献：

[1] O Demir-Kavuk et al. BMC Bioinformatics, 12(1): 412, 2011

Prediction using step-wise L1, L2 regularization and feature selection for small data sets with large number of features.

謝辞

2度目となる今回の滞在を快くご支援くださっただけでなく、滞在の計画からサポートして下さった本国際交流プログラム事業実施専攻長の馬見塚拓教授、そして阿久津達也教授、また今回の滞在も快く受入れて下さりCSB workshopへの参加支援を始めとし滞在において温かなご配慮くださったErnst-Walter Knapp教授、多くのプロジェクトを抱えながらもタンパク質立体構造について基本的な事から多くの事を教えてくれ、そして多くの時間共に議論してくれたJan ZachariasさんとGerrit Korffさん、前回に続き今回も開発プログラムを快く提供し研究への大きなサポートをしてくれたÖzgür Demirさん、そしてAG Knappのメンバーに心から感謝申し上げます。

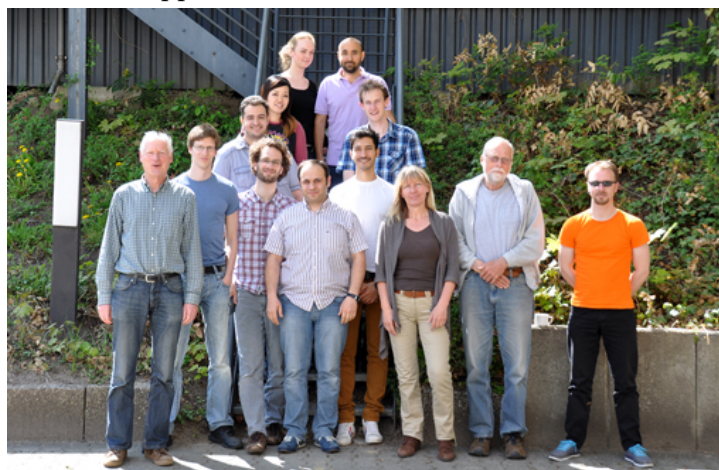


Fig. 3. AG Knapp のメンバー



Fig.4.

- (左上) ベルリンの中心部に位置する大きな公園 Tiergarten, その内にあるカフェ.
週末はこのような公園でのんびりとした時間を過ごす事が出来た.
- (右上) UEFA EURO 2012ドイツの準々決勝の試合. Brandenburger門近くでの
public viewing. 盛り上がりがとてもすごかった.
- (左下) 毎年6月にヴァルトビューネで行われるBerliner Philharmonikerの野外コンサート.
生憎の雨だったが, 多くの観客が集まっていた.
- (右下) Free University of Berlin構内で見かけたリス. 多くの緑に囲まれたキャンパスでは,
暖かい日には芝生の上でノートパソコンや本を広げて勉強している学生を多く見た.