

# 7ZF-01 タンパク質分子の柔軟性を考慮した新規ドッキングゲーム

飯野翼† 大上雅史‡  
† 早稲田大学基幹理工学研究科

秋山泰‡ 清水佳奈†  
‡ 東京工業大学情報理工学院

## 1 はじめに

タンパク質の複合体構造を予測するドッキングシミュレーションはタンパク質の生体内での働きを知ることにつながり、創薬において重要な役割を果たす。タンパク質は複合体を形成する際に立体構造の一部が変化する柔軟性を持つことが知られているが、ドッキングシミュレーションの際にそのような分子の柔軟性を考慮すると、候補構造の探索空間が膨大になる問題があった。

そこで本研究ではゲーミフィケーションにより、探索の効率化を実現する方法を提案する。具体的には、生物物理学の知識を持たないユーザーであっても、直感的に分子表面の側鎖を動かしてより良いドッキング状態を形成可能な仕組みを備えたゲームソフトを実装し、多数のプレイヤーを競わせることで高い精度で複合体構造を予測する。本研究の利用により、計算機が自動で探索を行う旧来の手法と比較して、高精度の予測を短時間で達成できることが期待できる。

## 2 提案手法

本研究で提案する手法は図1のような流れになっており、ゲームエンジン Unity によるユーザーインターフェース部分とドッキングソフト MEGADOCK によるスコア算出部分からなる。

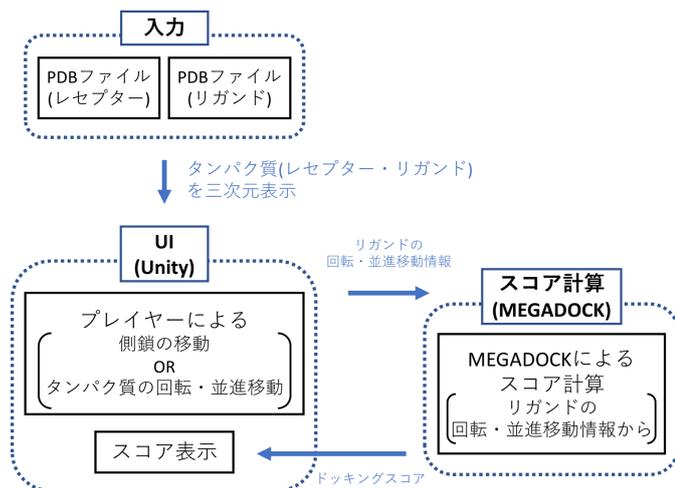


図1: 提案手法の概要

## 2.1 ユーザーインターフェース

ユーザーインターフェースはゲームエンジン Unity により実装している。まず PDB ファイルからレセプターとリガンドそれぞれのタンパク質を三次元空間上に表示する。ここで PDB ファイルとはタンパク質の立体構造データを記録しているファイルのことであり、タンパク質を構成する各原子の座標情報等が記録されている。プレイヤーが見る画面は図2のようになっておりレセプターとリガンドが三次元表示され、レセプターとリガンドの距離を近づけるためのボタンが表示されている。両タンパク質はそれぞれ右ドラッグすることで回転し、左ドラッグでカメラの視点回転する仕様となっている。タンパク質を構成する側鎖はそれぞれ動かすことができ側鎖の動きに合わせてタンパク質表面が更新される。

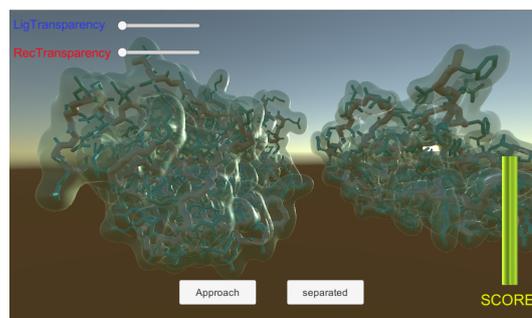


図2: 提案手法の外観

## 2.2 MEGADOCK

Ohue らが開発した MEGADOCK は精度を維持したまま従来のドッキングソフトよりも高速にドッキングスコアを求めることができるシステムである [1]。従来のドッキングソフトとして ZDOCK 等が挙げられるが MEGADOCK では FFT (高速フーリエ変換) の回数を減らすなどの工夫がなされており、高速化が実現されている。本研究ではゲームのためにより高速なスコア計算が求められるためスコア計算に MEGADOCK を用いている。

## 3 関連研究

### 3.1 Foldit

生物物理学にゲーミフィケーションを応用した例にタンパク質の立体構造を予測するゲーム Foldit が挙げられる [2]。Foldit では生物物理学の知識のないプレイヤーがコンピュータによる予測よりも良い立体構造を予測している。

Novel protein-protein docking game with molecular flexibility  
†Tsubasa Iino ‡Masahito Ohue ‡Yutaka Akiyama †Kana Shimizu  
†Graduate School of Fundamental Science and Engineering, Waseda University  
‡School of Computing, Tokyo Institute of Technology

### 3.2 Udock

生物物理学の分野であるタンパク質ドッキングにゲーミフィケーションを利用した例としてタンパク質ドッキングゲーム Udock が挙げられる [3]。このゲームではプレイヤーがタンパク質表面の形などからドッキングしそうな位置を予測しドッキングが行われる。本研究では側鎖を動かし表面を更新しながらドッキングを行うが Udock では側鎖等を動かすことはできずタンパク質の表面を変化させることはできない。

## 4 評価と考察

本実験では提案手法の評価実験として5人の被験者によるテストプレイを行った。5人の被験者は全員20代の男子大学生でいずれの被験者もタンパク質構造分野の知識は持っていない。テストプレイはこちらがレセプターとリガンドとなるタンパク質を指定し、ドッキングしてもらった形で行った。指定したタンパク質のPDBIDはレセプターが1IRK、リガンドが1ZNIである。テストプレイの対象とした2つのタンパク質について柔軟性を考慮したドッキングソフトでドッキングを行った結果、同じドッキングソフトを用いて行った剛体ドッキングよりもスコアが改善されている。事前のフレキシブルドッキングには de Vries らが開発した ATTRACT を使用した [4]。

テストプレイは1時間を目安に行い5人の被験者の記録したハイスコアを記録した。各被験者が記録したハイスコアと本実験の提案手法に利用されているドッキングソフト MEGADOCK による予測のハイスコアを表1に示す。また MEGADOCK の予測と最もスコアの高いプレイヤーの予測、そして事前に行ったフレキシブルドッキングの予測、それぞれの構造を図3に示す。図3中の左の図が MEGADOCK による予測であり右の図がプレイヤーによる予測である。

表1: 被験者と MEGADOCK のスコア

プレイヤー or ソフト	スコア
プレイヤー	3358.41
	3253.98
	3144.91
	3141.65
	3026.39
MEGADOCK	3730.06

MEGADOCK とプレイヤーの予測構造の差異 (RMSD) は 10.74 Å であった。被験者はいずれも MEGADOCK のハイスコアに近いスコアを記録し、今回の提案手法がドッキングに有用であると考えられる。一方で MEGADOCK によるスコアを超えるスコアの被験者はいなかった。原因の一つとして評価実験の期間が短かったことが原因として考えられる。また、ゲームシステムが不完全であることも原因として挙げられる。例えば提案手法では側鎖の動きに合わせて表面がリアルタイム更新されるというのを目指したが、処理速度の問題から表面の更新に数秒の時間が

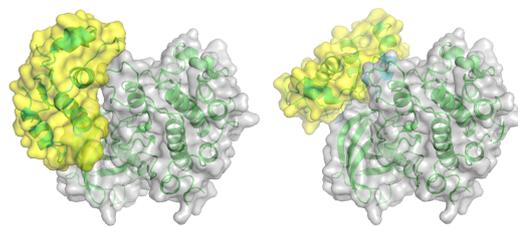


図3: MEGADOCK(左), プレイヤー(右)のハイスコアの構造

必要となる。その他にもユーザ同士のランキング機能などゲームシステムの改善点は多くあり、それらを改善していくことは精度の向上につながると考えられる。

本研究で提案手法は既存手法のスコアを超えることはできなかったが、実際には Native 構造との近さとスコアの高さは強い相関があるわけではなく、厳密に評価をするならば Native 構造との差異 (RMSD) を見る必要がある。一方で、本研究で扱ったタンパク質複合体は直接対応する Native 構造が PDB に存在しないため、提案手法の精度をより厳密に評価するために Native 構造既知の複合体を用いた提案手法の評価を今後行う必要がある。

## 5 おわりに

本実験では提案した手法がタンパク質ドッキングに有用であるという可能性を示せた。一方で精度を評価するために Native 構造既知の複合体を用いた実験を今後行っていく必要がある。また提案手法のゲームシステムを改善していくことも必要であり、今後研究をしていく上での課題である。

## 参考文献

- [1] Masahito Ohue, Yuri Matsuzaki, Nobuyuki Uchikoga, Takashi Ishida, and Yutaka Akiyama. MEGADOCK: an all-to-all protein-protein interaction prediction system using tertiary structure data. *Protein and Peptide Letters*, Vol. 21, No. 8, pp. 766–778, 2014.
- [2] Seth Cooper, Firas Khatib, Adrien Treuille, Janos Barbero, Jeehyung Lee, Michael Beenen, Andrew Leaver-Fay, David Baker, Zoran Popović, et al. Predicting protein structures with a multiplayer online game. *Nature*, Vol. 466, No. 7307, pp. 756–760, 2010.
- [3] Guillaume Levieux, Guillaume Tiger, Stéphanie Mader, Jean-François Zagury, Stéphane Natkin, and Matthieu Montes. Udock, the interactive docking entertainment system. *Faraday Discussions*, Vol. 169, pp. 425–441, 2014.
- [4] Sjoerd J de Vries, Christina EM Schindler, Isaure Chauvot de Beauchêne, and Martin Zacharias. A web interface for easy flexible protein-protein docking with attract. *Bio-physical Journal*, Vol. 108, No. 3, pp. 462–465, 2015.