

## 人工蜂コロニーアルゴリズムを用いたタンパク質—リガンドの 結合予測と評価

○上原彰太、藤本和宏、田中成典

神戸大学大学院システム情報学研究科(〒657-8501 神戸市灘区六甲台町 1-1)

### 【緒言】

構造ベース創薬において、薬剤のターゲットとなるタンパク質と薬剤候補であるリガンドとの結合構造およびその結合の強度を正確に予測すること(Docking)は困難な問題である。コンピュータシミュレーションにおいてこの問題は数値最適化問題として扱われる。しかし、Docking においてタンパク質—リガンド間の相互作用を評価するためのスコア関数は非常に複雑な関数形となり、正確な結合予測には高精度かつ高効率な探索アルゴリズムが必須となる。従来この問題には Genetic Algorithm(GA)をベースとしたアルゴリズムが多く用いられてきた。しかし、近年の研究で Docking のような多次元かつ複雑な目的関数をもつ問題に対して GA は十分な探索能力を持たないことが示唆されている。このように複雑かつ多変数の最適化問題に対して有効であるとして近年盛んに研究されているのが Particle Swarm Optimization (PSO)や Artificial Bee Colony Algorithm(ABC) [1]に代表される Swarm Intelligence(SI)をモデルにしたアルゴリズムである。これらのアルゴリズムのいくつかは、既に Docking に応用され GA と比較して高い探索精度を持つことが報告されている[2]。中でも蜜蜂が花の蜜を効率的に採集する行動をモデルとした ABC は多次元の最適化問題に対して非常に良い解を与えることが明らかになっている。このような背景を踏まえ、本研究では ABC に基づくアルゴリズムの中から Fitness learning based Artificial Bee Colony with proximity stimuli(FIABCps)[3]を Docking プログラムに導入し予測精度の向上を試みた。また GA, PSO, ABC に基づいた 4 つの代表的なアルゴリズムにも同様の計算を実施し、FIABCps の結果と比較を行った。

### 【方法】

今回計算機実験を行ったのは FIABCps, ABC, PSO, SODOCK, LGA の 5 つのアルゴリズムである。Docking の性能評価は通常、結晶構造が解明されているタンパク質—リガンドの複合体の原子座標を正解構造とし、シミュレーションで予測したリガンドの結合構造が正解構造とどれだけ一致するかを Root Mean Square Deviation(RMSD)によって評価する。特に今回の実験ではこの RMSD に加え、スコア関数の最小値を探索する能力を各アルゴリズムの特徴を踏まえて評価、考察した。スコア関数は無償かつソースコードが公開されている AutoDock4 に実装されているエネルギー関数[4]を利用した。また、データセットには 85 の複合体からなる Astex diverse dataset[5]を用いた。

### 【結果】

実験の結果を Table 1 に示す。FIABCps を利用した Docking の成功率は 77.6%であり、比較した 5 つのアルゴリズムの中で最も高い値となった。さらにスコア関数の値は-12.66 となり、この値も 5 つの中で最少となった。以上のことより、従来の最適化アルゴリズムと比べて FIABCps は Docking の問題に対して最も適していることが示された。

	FIABCps	ABC	SODOCK	PSO	LGA
Number (RMSD<2.0 Å)	66	62	58	54	59
Success rate	0.776	0.729	0.682	0.635	0.694
Average score	-12.66	-12.33	-11.80	-10.74	-11.53

### 参考文献

- [1] Karaboga, D., Basturk, B., *J. Glob. Optim.*, 39:459-471, 2007.
- [2] Hung-ming, C., Bo-fu, L., et al., *J. Comput. Chem.*, 28:612-623, 2007.
- [3] Swagatam, D., Subhodip, B., et al., *Applied Soft Computing*, 13:4676-4694, 2013.
- [4] Huey, R., Morris, G., et al., *J. Comput. Chem.*, 28:1145-1152, 2007.
- [5] Michael, J., Marcel, L., et al., *J. Med. Chem.*, 50:726-741, 2007.