

木探索アプローチによるタンパク質立体配座解析と 大規模並列計算機上での高速解析システムの構築

安藤 誠† 秋山 泰†
鬼塚 健太郎† 野口 保†

本論文では、木探索によるタンパク質立体配座解析手法を提案する。本手法では、構成する原子をある半径を持つ硬い球、各原子間の回転可能な共有結合を回転軸とみなすというモデル化を行い、すべての回転軸を回転させて網羅的に配座異性体を生成する。得られた配座異性体の存在可能性の検査は、原子間の衝突の検出に加え、特定原子間の距離制約や角度制約で行う。我々は、医薬品の設計において重要なアミノ酸 3~8 残基程度の立体配座解析に適用可能なシステムを実装した。例題としてオピオイドペプチドの構造解析を行った結果、距離や角度の制約を組み合わせることで、医薬品の設計における実用的な問題が解析可能であることを示した。さらに並列版では、256 台のプロセッサを使用した場合、最大で 192 倍の高速化が達成された。

Parallel Tree Search-based Protein Conformation Analysis System Implemented on a Massively Parallel Computer

MAKOTO ANDO,[†] YUTAKA AKIYAMA,[†] KENTARO ONIZUKA[†]
and TAMOTSU NOGUCHI[†]

In this paper, we report on the design and the implementation of the Parallel Tree Search-based Protein Conformation Analysis System. In our protein conformation analysis model, we assume that the atoms in a protein are hard spheres with certain radii, and the single covalent bonds are turnable axes. The conformational isomers are generated by varying the torsion angles of all the turnable axes, and each generated conformational isomer is checked for validity. Distance constraints and angle constraints greatly reduce the size of the search space. Using these constraints, our system succeeded in analyzing the conformations of an opioid peptide, one of the important peptides in drug design. The parallel version of our program showed good speedups over the sequential version (192-fold speedup using 256 PUs).

1. はじめに

タンパク質は、20 種類のアミノ酸が一次的につながった鎖状の高分子で、生物の細胞の主要な構成要素である¹⁾。タンパク質は通常、溶媒中ではある決まった構造に折りたたまれることが知られている。細胞には受容体 (receptor) と呼ばれる大型のタンパク質複合体が存在し、それに配位子 (ligand) と呼ばれる比較的短いタンパク質 (ペプチド) が会合する²⁾。医薬品の設計では、会合の際に配位子がどのように折りたままるかを精密に予測することが不可欠である。

我々の提案する手法では、タンパク質内の各原子間の共有結合長や結合角がほぼ不変で、結合の回転のみが大きな自由度を持つという性質¹⁾に着目する。回転可能な結合を回転させ、様々な折りたたまれ方の候補

を網羅的に生成し、各候補に対して存在可能な構造かどうかを調べ上げる。

存在可能性の検査については、第一段階として、折りたたまれた状態で原子同士が衝突しているかを調べる。しかし、この衝突検出だけでは探索空間の大幅な枝刈りは行われず³⁾、アミノ酸 2 残基レベル程度の解析にしか適さない。

そこで本論文では、その改良として、特定の原子間の相対的な位置関係に制約を与えることにした。受容体と配位子の会合における配位子の構造予測問題においては、受容体の構造についてある程度の知識がある場合が多く、配位子内の特定原子間の距離等をあらかじめ推定できるので、それらを制約として利用する。

本手法は、周囲の環境情報が不完全であっても解析が可能であるという大きな長所を持っている。また、物理学的手法で問題となる局所極小解へのトラップも、本手法では起きない。我々は、本手法を適用したシステムを開発することによって、創薬分野において重要

† 技術研究組合 新情報処理開発機構
Real World Computing Partnership

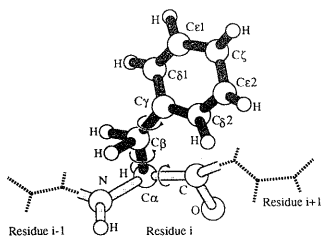


図1 フェニルアラニン (PHE) の構造。

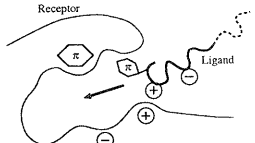


図2 細胞膜上の受容体と配位子。

なアミノ酸 3~8 残基程度の立体配座解析を目指す。本論文では、第2節でタンパク質立体配座解析問題のモデル化について述べる。第3節でシステムの実装について述べ、第4節で実験結果と考察を述べる。第5節で今後の課題を議論し、第6節で結論を述べる。

2. 問題のモデル化

2.1 タンパク質の構造

タンパク質は、20種類のアミノ酸残基が一列につながった鎖状の分子である。それぞれのアミノ酸は、主鎖と呼ばれる共通の構造を持っており、この部分が同じ向きに連結することによってタンパク質を構成する。20種類のアミノ酸は、側鎖と呼ばれる部分の構成の違いによって区別される。図1に、アミノ酸残基の例としてフェニルアラニン (PHE) の構造を示す。主鎖の結合は灰色で、側鎖の結合は黒で表現されている。

タンパク質を構成する原子は、共有結合によって互いに結合されている。このうち、環状部分や共鳴部分を除く共有結合のほとんどは自由に回転することができる。タンパク質の立体配座 (conformation) とは、原子同士の結合の回転 (ねじれ) によって、その結合の両端の原子団を構成する原子の相互位置が変化して生じる種々の形態のことである。結合の回転によって生成される異性体のことを、配座異性体⁴⁾と呼ぶ。

2.2 対象とする問題

図2は、細胞膜上の受容体と配位子の会合を模式的に表現したものである。受容体は、配位子をシグナルとして選択的に受容し、そのシグナル情報を細胞内部に伝達する。これにより、例えば人間なら頭痛や胃痛を感じるといった、生体への変化が現れる²⁾。受容体は通常、アミノ酸数百残基以上の大きなタンパク質である。正負の電荷や芳香環といった活性部位あり、それらに配位子の特定の原子や芳香環 (これらを官能基と呼ぶ) が結合する。ただし、受容体の立体構造については、精密に解明されていない場合が多い。また、

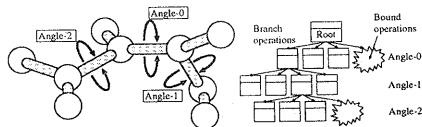


図3 モデル化されたタンパク質の構造と探索木。

配位子のアミノ酸 3~8 残基程度が会合に関与する。医薬品を設計する際には、配位子が受容体にどのような形状で会合するかを精密に解析し、その形状、特に官能基の位置関係を (主に経口投与可能な) 低分子化合物で再現させる。合成された化合物は受容体に会合し、本来の配位子の会合を阻害する働きを持つ。これにより、例えば頭痛や胃痛に関係する配位子の会合を阻害すれば、鎮痛剤としての働きを持つことになる²⁾。以上のことより、配位子の立体配座を解析するために必要な機能は、以下の通りである。

- 3~8 残基のペプチドの配座異性体を網羅的に生成できる。
- 官能基の位置関係を制約として与えることができ、その制約を満たすもののみが結果として得られる。
- 環境情報が不完全である場合が多いので、力場計算を極力使用しない。

2.3 探索木を用いた問題空間の定義

本研究では、タンパク質の折りたたまれ方を網羅的に調べるために、すべての回転軸を回転させて配座異性体を生成する。そのために、タンパク質の構造を以下のようにモデリングする。

- タンパク質を構成する原子を、ある決められた半径を持つ硬い球とみなす。
- 各原子間の共有結合のうち、自由に回転可能な一重結合を回転軸とみなす。
- 回転軸の長さは固定とする。また、各原子から伸びる回転軸の方向 (結合角) も固定とする。
- すべての回転軸に、探索の順番の優先度をつける。

このようにモデル化したうえで、次にあげる手順で配座異性体を生成し、それらの存在可能性を調べる。

(1) 最も優先度の高い回転軸の二面角 (付録 A.1) を、0度から360度まで、指定された角度刻みで固定する。ただし、回転する部分の構造が、120度 (例:メチル基, CH_3-) あるいは180度 (例:ベンゼン環) の対称性がある場合、回転の範囲を0度から120度あるいは180度の範囲に限定する。探索木 (図3) では、探索木の根から二面角のサンプリング数のノードが生成された状態になる (分枝操作と呼ぶ)。

(2) 着目している回転軸の固定によって、まわりに存在するいくつかの原子の相対位置が決定される。それらの原子について、衝突検査を行う (2.4 参照)。もし衝突が検知されれば、対応するノードを探索木から削除する (限定操作、または枝刈りと呼ぶ)。

(3) 距離制約や角度制約 (2.5 参照) が設定されている場合、それらの検査を行い、制約を満たしていな

表 1 物理学的なタンパク質立体構造予測または解析手法との比較

手法	制約		環境情報 必要度	探索空間	局所 極小解	適用範囲
	衝突	力場				
MD	○	○	高	局所的探索	×	~数百残基
MC	○	○	高	部分的探索	△	~数十残基
本手法	○	×	不要	全探索	◎	ペプチド

(MD = 分子動力学法, MC = モンテカルロ法)

(局所極小解 = 局所極小界の回避)

れば枝刈りを行う。

(4) 優先度が次に高い回転軸に着目し、同様の方法で回転軸を固定する。以上の操作を、優先度の高い順に、すべての回転軸に対して続ける。なお、一般に原子が密に存在する部位では立体障害が発生しやすい。このような部位の結合に高い優先度をつけることで、探索木の根本付近から大きく枝刈りすることができる。

上記の方法で探索を行う場合、回転軸数を N 、それぞれの軸での二面角のサンプリング数(回転の範囲/角度刻み)を $p_i (0 \leq i < N)$ とすれば、可能な組合せの総数(枝刈り前)は $M = \prod_{i=0}^{N-1} p_i$ となる。

2.4 衝突検査に使用される半径

2つの原子の衝突を判定するために、van der Waals 半径(付録 A.2)を利用した。ただし、以下の理由により、van der Waals 半径に1より小さい係数(0.8~0.9)を乗じたものを使用し、設定を甘めにした。

- 回転軸の離散的な回転による見逃しを避けるため。
- van der Waals 半径は、あらゆる種類の相手原子を考えた時の平均値で、厳密な値ではないため。
- 結合長や結合角の変化による誤差を吸収するため。

2.5 制約条件

特定の2原子の距離について距離制約を、特定の3原子がなす角度について角度制約を与えることができる。その設定方法は3.2.3 および3.2.4 に示す。

2.6 関連研究

2.6.1 他の網羅的手法

本手法と類似した手法が、Brucoleri と Karplus⁵⁾ によって提案されている。彼らのモデルでも、本手法と同様に、共有結合を回転させて配座異性体をサンプリングしている。しかし彼らのモデルでは、配列が十分よく似ているタンパク質同士は、その立体構造がほとんどの部分で重なるという性質を利用している。よって、解析対象のタンパク質と相同性が高く、かつ立体構造が解明されている別のタンパク質が存在しないと、解析が行えないという欠点があり、創薬における配位子の構造解析には使用できない。

2.6.2 物理学的手法

表1に、主な物理学的手法と本手法の比較を簡潔に示した。分子動力学法(MD)やモンテカルロ法(MC)といった物理学的手法⁶⁾⁷⁾では、厳密な力場計算でエネルギー最小の構造を求める。これらの手法では、与えられた初期構造を始点として、エネルギーが最小の構造を探索する。求まる解は、初期構造に大きく依存

する性質があり、初期構造によっては収束しない場合がある。また周囲の環境情報が完全に分かっていないと、正確なエネルギー計算はできない。また、Dead End Elimination (DEE)⁸⁾は、固定された主鎖上での側鎖の折りたたまれ方を予測する手法であるが、エネルギー計算を必要とするため、環境情報が必要である。

また、物理学的手法では、エネルギー関数の局所極小解へのトラップが問題となる場合が多く、その回避のためにさまざまな工夫が必要になる。

一方、我々の手法は本質的に組合せ爆発の問題を回避できないので、解析の対象は、アミノ酸残基程度の小規模なペプチドが中心になる。しかし、距離制約や角度制約を効果的に組み合わせることによって、より長いペプチドへの適用も可能になり、創薬分野での活用が期待できる。

3. システムの実装

3.1 マスタ-スレーブモデルによる並列木探索

本問題の探索木においては、衝突検出や制約検査の枝刈りによって、探索空間の広がりにより偏りが生じる。そのため、並列に木探索するには、並列動作するプロセッサ間における負荷の均一な分配が重要である。

今回実装したシステムでは、マスタ-スレーブモデルを採用した。マスタはシステム内に常に1つ存在し、探索木の管理を行う。マスタには、探索木の葉(現在の末端部分)を一次元のリスト構造で表現したオープンノードリストを置く。スレーブは、マスタからノードを1つ受けとり、分枝操作と枝刈りを指定された回数だけローカルに行い、新たに生成されたノード群をマスタ上のオープンノードリストに戻す。この操作を、オープンノードリストが空になるまで続ける。この方法により、探索木を静的に空間分割する方法に比べ、かなり均一な負荷分散が可能になる⁹⁾¹⁰⁾。

3.2 初期データ

立体配座解析に必要な初期データとして、下記の情報格納されたファイルを起動時に読み込む。

3.2.1 原子情報

対象となるタンパク質を構成する原子に関する情報で、各エントリは下記の属性を持つ。

- 原子の識別子(例: 1VAL-CA)
- 空間内での初期座標 (x, y, z)
- 原子の van der Waals 半径

各原子の初期座標については、Molecular Simulations社の商用のタンパク質構造解析ソフトウェア Insight II によって生成する(この初期座標では、原子間の衝突だけは回避されている)。

3.2.2 結合情報

原子間の共有結合に関する情報で、各エントリは下記の属性を持つ。

- 結合の識別子(例: 1VAL-C-2TYR-N)

表 2 20 種類のアミノ酸とその回転軸数

記号	原子数	軸数	記号	原子数	軸数
GLY	11	1	TYR	25	4
PRO	18	1	ASN	18	4
ALA	14	2	ASP	17	4
PHE	24	3	LEU	23	5
CYS	15	3	ILE	23	5
TRP	28	3	MET	21	5
HIS	21	3	GLN	21	5
SER	15	3	GLU	20	5
VAL	20	4	LYS	25	6
THR	18	4	ARG	27	8

- 結合の両側の原子の識別子
- 回転可能かどうか (y or n)
- もし回転可能なら
 - 二面角の基準となる両端の原子の識別子
 - 回転の始点, 終点, 刻み (度)
 - 木探索における優先度

3.2.3 距離制約情報

特定の 2 原子の距離に関する制約で, 各エントリは下記の属性を持つ。

- 原子の識別子 (2 個)
- 距離の下限値 (単位は Å, この値を含む)
- 距離の上限値 (単位は Å, この値を含む, 負の値を与えると, 無限大として解釈される)

3.2.4 角度制約情報

角度制約については, 3 つの原子 A, B, C がこの順に一列に並んでいる状態を 180 度とし, 原子 A と C が同じ位置にある状態を 0 度とした。各エントリは下記の属性を持つ。

- 原子の識別子 (3 個)
- 角度の下限値 (単位は度, この値を含む)
- 角度の上限値 (単位は度, この値を含む)

4. 実験結果および考察

4.1 実験に用いた入力データ

我々は, ペプチドの立体配座解析への第一段階として, まず 1 残基レベルの解析を行った。使用したデータは水素原子座標まで考慮に入れたもので, 計算量は多いが, より厳密な解析が期待できる。各入力データの概要として, 原子数および回転軸数を表 2 に示した。回転軸数の少ない順に掲載してある。

本来アミノ酸残基の両端には別のアミノ酸残基が連結しているが, その状態に近付けるために, それぞれの残基の主鎖の N 末端側に 1 つの炭素を, C 末端側に 1 つの窒素と 2 つの水素を付加した。

4.2 逐次版による解析

本システムの逐次版は, Sun Enterprise 4000 (250MHz UltraSPARC II) で実行した。各入力データに対する可能な全組み合わせ数 (枝刈り前), および求められた非衝突配座数と実行に要した時間を表 3

表 3 1 残基レベルでの立体配座解析結果

記号	全組み合わせ数	非衝突配座	比率 (%)	実行時間 (秒)
GLY	24	19	79.2	2.65e-4
PRO	24	7	29.1	3.71e-4
ALA	192	63	32.8	1.87e-3
PHE	6,912	160	2.31	1.88e-2
CYS	13,824	728	5.27	1.57e-2
TRP	13,824	308	2.22	3.39e-2
HIS	13,824	209	1.51	1.18e-2
SER	13,824	1,344	9.72	3.59e-2
VAL	36,864	160	0.434	2.13e-2
THR	110,592	485	0.439	2.43e-2
TYR	331,776	2,120	0.639	1.01
ASN	331,776	9,593	2.89	2.05
ASP	331,776	24,171	7.29	4.07
LEU	884,736	2,716	0.307	1.08
ILE	884,736	2,473	0.280	1.02
MET	2,654,208	27,614	1.04	8.08
GLN	7,962,624	180,529	2.27	41.1
GLU	7,962,624	160,804	2.02	39.0
LYS	191,102,976	85,072	0.0445	43.0
ARG	110,075,314,176	66,198,629	0.0601	33458

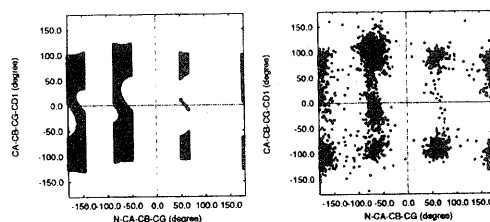


図 4 TRP の存在可能配座 (左) と PDB 上の統計的分布 (右) に示した。回転はすべて 15 度刻みで行い, van der Waals 半径に対する係数は 0.88 とした。

4.3 PDB との比較による検証

本システムの解析結果の正当性を示すために, タンパク質立体構造データベース PDB (Protein Data Bank)¹¹⁾ から得られる統計的情報との比較を行った。

図 4 に, 一例として TRP の $C_{\alpha}-C_{\beta}$, および $C_{\beta}-C_{\gamma}$ のとり得る二面角の関係を示した。左が本システムによる配座解析で得られた存在可能配座, 右側が PDB に登録されているあらゆる TRP から抽出した二面角の分布である。それぞれの横軸は $C_{\alpha}-C_{\beta}$ のとり得る二面角を, 縦軸は $C_{\beta}-C_{\gamma}$ のとり得る二面角を示している。解析に用いた条件のうち, 角度刻みは 2 度とし, それ以外は表 3 に示したものと同一とした。これを見ると, PDB データから得られた二面角の分布に現れている多くの特徴が, 実験結果にも現れていることが分かる。

4.4 オピオイドペプチドの立体配座解析

ここでは, 本システムが医薬品の設計における実用的な問題について解析可能であることを示すために, オピオイド²⁾ と呼ばれるペプチドの解析を行う。

オピオイドペプチドは, 生体に対して鎮痛作用や薬

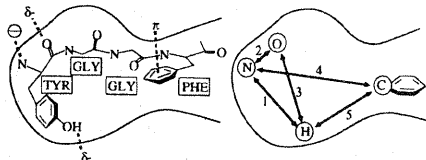


図5 オピオイド受容体とオピオイドペプチドの相互作用。

表4 距離制約による候補の絞り込みの効果

使用した制約	候補数	実行時間(秒)
制約1, 制約2	6,000,732	18,501
制約1~制約3	832,098	2,580
制約1~制約4	67,134	2,574
制約1~制約5	5,852	2,565

角度刻み = すべて 60 度

物依存性を発現するオピオイド受容体に会合するペプチドで、鎮痛作用や薬物依存性という重要な薬理作用に関連があるので、これまでに多くの研究者によって構造の解析が行われてきた²⁾。

オピオイドペプチドは、先頭に TYR-GLY-GLY-PHE という4つのアミノ酸残基を持っており、この部分が受容体との会合に関与する(図5の左図)。点線の部分が、会合の際に結合している部位であり、これまでの研究でおおよそその位置関係は明らかにされている²⁾。結合に関与している原子のみを抜きだして表示させたものが図5の右図である。

そこで我々は、これらの結合の位置関係を距離制約として用いて、TYR-GLY-GLY-PHE の立体配座解析を行った。用意した距離制約は、図5の右図中の5つの両矢印で示したもので、各原子間の距離は文献²⁾を参考に次の通りに設定した。

制約1: $N \leftrightarrow H = 7.0-7.5 \text{ \AA}$

制約2: $O \leftrightarrow N = 2.5-3.0 \text{ \AA}$

制約3: $H \leftrightarrow O = 7.0-7.5 \text{ \AA}$

制約4: $N \leftrightarrow C = 6.5-9.0 \text{ \AA}$

制約5: $H \leftrightarrow C = 6.0-8.0 \text{ \AA}$

表4は、使用する距離制約の組を変化させた時に、解析結果の候補数がどのように変化するかを示したものである。制約1~3は、いずれも先頭のTYRに属する原子のものであるが、これらのみを使用した場合には、候補数は十分に絞り切れていないことが分かる。これに対し、制約4と5のように、先頭のTYRと末尾のPHEの間に距離制約を用いることで、候補数も140分の1に絞れることが分かる。

4.5 並列版による速度向上

表3の入力データのうち、全組み合わせ数の大きいMET, GLN, GLU, LYSの4つについて、Hitachi SR2201 (150MHz PA-RISC 1.1 + PVP-SW, 256プロセッサ, HI-UX/MPP MPI) 上で並列版による解析を試みた。解析条件は、表3の解析と同一とした。使用プロセッサのうち1台がマスタに、残りがスレーブに割り当てられる。スレーブ内でまとめて行う木探索操作の回数(3.1参照)は、1024回とした。

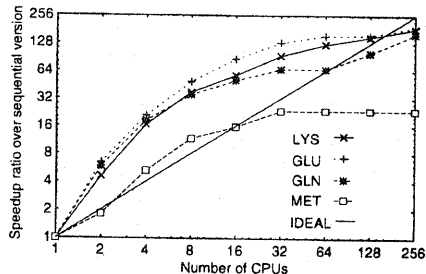


図6 並列版の逐次版に対する速度向上比。

図6に、逐次版に対する並列版の速度向上比を示す。横軸は使用プロセッサ数、縦軸は、逐次版の実行時間を基準にした速度向上比で、それぞれの逐次版での実行時間は、MET=47秒、GLU=764秒、GLN=801秒、LYS=744秒である。

逐次で47秒で実行できるMETは256プロセッサで並列に実行しても23倍の速度向上しか得られなかったが、逐次版で約800秒かかる他の3データについては、最高192倍の速度向上が得られた。なお、2プロセッサ以上の使用時にスーパーリニアな速度向上を示しているが、これは木探索を並列に行うと、逐次的場合とで枝を開く順序が異なるためであると考えられる。

5. 今後の課題

現在、以下にあげる改善を検討中である。

- (1) より柔軟な制約条件: 現在のシステムの実装では、すべての距離制約および角度制約が満たされた立体配座のみが結果として得られる。しかし実際は、例えば受容体に1つの負電荷が存在するが、配位子側には複数の正電荷が存在し、どれが受容体の負電荷に結合するか決定できない場合などが考えられる。この問題は、複数の制約を“or”で結合することで解決できる。今後は、複数の制約を自由にand/or結合できるように拡張する予定である。
- (2) 評価関数の多値化: 本モデルでは、原子の衝突、および制約を満たしているかどうかのみを判断しているので、評価関数は2値である。これを構造の安定度を表す多値に拡張することによって、より意味のある解析結果が得られることが期待できる。
- (3) 解析結果のクラスタリング: 得られた解が数千以上あるとき、それら解どうしをPAPIAシステム¹²⁾の立体構造重ね合わせ機能で比べて、相互距離によってクラスタリングすることを検討している。

6. まとめ

本研究では、タンパク質立体配座を解析する手法として、回転可能なすべての結合を回転させ、得られるすべての配座異性体について存在可能性を調べ上げる網羅的手法を採用した。タンパク質を構成する原子を、ある決められた半径を持つ硬い球とみなし、各原子間

の回転可能な共有結合を回転軸とみなすというモデル化を行った。また、得られた立体配座が存在可能かどうかを調べる上で、原子間の衝突の検出に加え、特定原子間の距離制約や角度制約を指定できるようにした。

本手法を実装した結果、オビオイドペプチドの構造解析を例題として用いた実験から、距離制約をうまく組み合わせることで、医薬品の設計における実用的な問題が解析可能であることを示した。さらに、256台のプロセサで並列に木探索した場合、最大で192倍の高速化が達成され、全体の処理速度を向上させることにも成功した。

これまで実験の方法が中心の医薬品設計の現場に本システムが導入されることで、受容体-配位子会合問題等の解析の強力な支援が可能となり、医薬品開発期間の短縮やコストの低減に貢献できると期待される。

謝辞 本研究に関して、日本新薬株式会社 東部創薬研究所 杉山幸輝博士、高垣和史氏ならびに大木忠明博士に多くの貴重なご助言をいただいた。ここに謹んで感謝の意を表する。

参 考 文 献

- 1) Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Watson, J.: *MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL*, Garland Publishing, Inc., 3rd edition (1994).
- 2) 野崎正勝, 長瀬博: 創薬化学, 化学同人 (1995).
- 3) 安藤誠, 秋山泰, 鬼塚健太郎, 野口保: 並列木探索を用いたタンパク質立体配座解析システムの構築, 情処研報 98-HPC, Vol. 72, No. 8, pp. 43-48 (1998).
- 4) O'Leary, M., 中島利誠訳: 有機化学, 東京化学同人 (1981).
- 5) Brucoleri, R. and Karplus, M.: Prediction of the Folding of Short Polypeptide Segments by Uniform Conformational Sampling, *Biopolymers*, Vol. 26, pp. 137-168 (1987).
- 6) 中村春木: 生体高分子の解析における構造探索の新しいアプローチ, 日本化学会情報化学部会 CICSJ Bulletin, Vol. 15, No. 2 (1997).
- 7) Kinoshita, M., Okamoto, Y. and Hirata, F.: First-Principle Determination of Peptide Conformation in Solvents: Combination of Monte Carlo Simulated Annealing and RISM Theory, *Journal of American Chemical Society*, Vol. 120, pp. 1855-1863 (1997).
- 8) Lasters, I., Maeyer, M. D. and Desmet, J.: Enhanced dead-end elimination in the search for the global minimum energy conformation of a collection of protein side chains, *Protein Engineering*, Vol. 8, No. 8, pp. 815-822 (1995).
- 9) 安藤誠, 田中良夫, 久保田和人, 松田元彦, 秋山泰, 佐藤三久: Knapsack 問題における共有メモリ

型/分散メモリ型並列計算機の性能比較, 情処研報 97-HPC, Vol. 67, No. 6, pp. 49-54 (1997).

- 10) Ando, M., Tanaka, Y., Kubota, K., Matsuda, M., Akiyama, Y. and Sato, M.: Performance Characterization of Shared- and Distributed-Memory Multiprocessors on a Tree Search Problem, *Proc. High Performance Computing Asia*, Vol. 3 (1998).
- 11) Bernstein, F., Koetzle, T., Williams, G., Meyer, E. Jr., Brice, M., Rodgers, J., Kennard, O., Shimanouchi, T. and Tasumi, M.: The Protein Data Bank: a Computer-based Archival File for Macromolecular Structures, *Journal of Molecular Biology*, Vol. 112, pp. 535-542 (1977).
- 12) 秋山泰, 鬼塚健太郎, 野口保, 安藤誠, 齋藤稔: 並列タンパク質情報解析 (PAPIA) システムの PC クラスタ上での実現, 情処研報 97-HPC, Vol. 70, No. 6, pp. 31-36 (1997).
- 13) IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature 1969: Abbreviations and Symbols for the Description of the Conformation of Polypeptide Chains, *Biochemistry*, Vol. 9, pp. 3471-3479 (1970).
- 14) Schulz, G., Schirmer, R., 大井龍夫監訳: タンパク質-構造・機能・進化, 化学同人 (1980).

付 録

A.1 二 面 角

原子間の結合長を固定と仮定すると、二面角と呼ばれる表示法を使用できる。図7において、点A, B, C, Dを連続する4原子とすると、直線BCを回転軸として点ABCが作る平面に対して、点BCDが作る平面が時計回りに回転した角度 ϕ を二面角¹³⁾と呼ぶ。

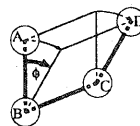


図7 二面角。

A.2 van der Waals 半径

一般に2つの原子は、分散力と呼ばれる弱い引力を受けるが、ある距離 R_m よりも近付くと非常に大きな反発力を受けてそれ以上近付かない(立体障害と呼ぶ)。この性質を利用して、各原子の種類毎にvan der Waals半径という概念を導入できる。表5に今回の実験で使用した値¹⁴⁾を示す。

表5 van der Waals半径

原子の種類	半径 (Å)	原子の種類	半径 (Å)
H(芳香環内)	1.0	N	1.6
H(上記以外)	1.2	C	1.7
O	1.45	S	1.8