

電子顕微鏡画像のタンパク質の認識

これまで、タンパク質の構造解析には、結晶化されたタンパク質に対するX線構造解析が主に行われてきた。しかし、タンパク質の結晶サンプルを得ることが難しく、まだ解析されていない多くのタンパク質が特に膜タンパク質に存在する。

近年、単粒子電子顕微鏡画像からタンパク質分子の構造を決定する方法が開発され、その重要性が増している。この方法では、電子顕微鏡画像より切り出した数千から数万の単粒子画像の位置や角度を推定し、それぞれに適合した角度や位置で加算平均を掛けることで、バックノイズを減少させる。この生成データをもとに三次元構造を再構築する。そのため、タンパク質の結晶サンプルが不要なく、精製されたタンパク質さえあれば構造を決定することが可能である。こうした手法は、非対称でペプチド部分が200kDaを切るような小さなタンパク質についても適用が進められている¹⁾。しかしながら、小さな分子は、バックグラウンドノイズが相対的に高いことや非対称分子では角度により分子形状が変化することなどから、分解能を向上させるためには10万枚以上の画像が要求される。

このように単粒子画像の切り出し枚数は、

人間が容易に処理しうる範囲を超えているため、コンピュータによる高精度な自動位置検出方法の開発が必要とされている。こうした中で我々は、三層階層型ニューラルネットワーク(NN)を用いた粒子認識方法の開発を行った(図1)。階層型NNは、入力層から出力層方向へと結合重みを介して情報を伝達させることで情報処理を行う。このNNに、あらかじめ切り出した200枚の粒子画像とランダムノイズ画像をBack-propagationアルゴリズムにより学習させた。これにより、粒子画像入力時には1が、ノイズ画像では0が出力されるようになる。実際の極低温電顕画像を用いて精度の検証を行ったところ、極低温ヘリウムステージ顕微鏡の極めてノイズの高い画像内の粒子を高精度に拾い上げることができた²⁾(図2)。さらに我々は、NNの結合重みの初期値を学習画像の主成分画像に設定することによって、大幅な認識精度の向上と学習時間の短縮が可能であることを見出した³⁾。

NNを用いた本手法により、小型の非対称粒子を事実上初めて拾い上げることが可能となり、単粒子構造解析の解析速度と分解能の飛躍的な向上をもたらすものと期待される。

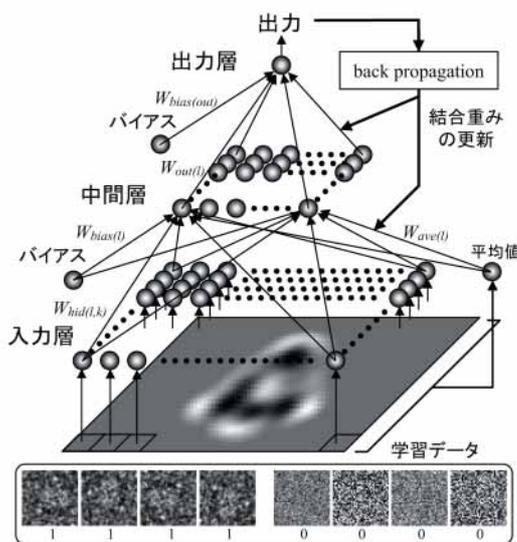


図1 ニューラルネットワークによるタンパク質粒子の認識システム

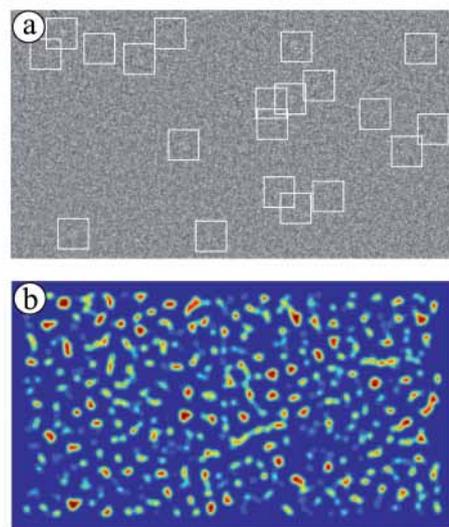


図2 (a)ナトリウムチャンネルの極低温電顕画像とNN法による粒子位置の認識 (b)NNによる電顕画像の出力マップ



おくらとしひこ
小椋俊彦
t-ogura@aist.go.jp
脳神経情報研究部門

関連情報

- 共同研究者: 佐藤主税 (脳神経情報研究部門)
- 1) C. Sato, Y. Ueno, K. Asai, K. Takahashi, M. Sato, A. Engel, Y. Fujiyoshi: Nature, Vol. 409, 1047-1051 (2001).
- 2) T. Ogura, C. Sato: J. Struct. Biol., Vol. 136, 227-238 (2001).
- 3) T. Ogura, C. Sato: J. Struct. Biol., Vol. 145, 63-75 (2004).