

課題名 (タイトル) :

創薬スクリーニングへの実用利用に向けたタンパク質-制御分子複合体間に働く相互作用評価に関する大規模系電子状態計算手法の性能査定

利用者氏名 : 大塚 教雄

所属 : 和光研究所 基幹研究所 先端計算科学研究領域 システム計算生物学研究グループ
高速分子シミュレーション研究チーム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

近年、大規模分子系を取り扱うための電子状態計算手法が開発・整備されつつある。しかしながら、大規模系電子状態計算手法の計算例は、依然として、簡易なテスト分子系での手法評価や限られた系への応用に留まっている。また各計算手法間で比較しうる統一された系での評価は無い。本研究課題では、計算機支援による創薬スクリーニングといったより実用性に向けた大規模系電子状態計算手法の性能査定と実用利用における手法問題点のあぶり出しを行い、手法改善とその準備等の検討を行う。

2. 具体的な利用内容、計算方法

大規模系電子状態計算手法を用いて、タンパク質-薬物候補分子複合体間の相互作用エネルギーの算出を行い、実験値との相関関係から手法の有効性等を検討する。性能評価を行う電子状態計算手法としては、量子化学計算であるフラグメント分子軌道法と分割統治法、オーダーN 法第一原理計算である密度行列最適化法を用いる。系として 10 種類のリガンドに対して結合能実験結果が分かっている FKBP-binding ligand 系(約 1800 原子数)を用いる。

3. 結果

主としてフラグメント分子軌道法 (GAMESS 版) に対する結果を得た。現在までに、(1)フラグメントの選択基準、(2)基底関数依存、(3)電子相関計算、(4)並列計算、に関する知見を得ている。リガンド分子のフラグメント化に関しては、幾通りかの分割モデルを考え、詳細な誤差評価を行う必要がある事が分かった。タンパク質単体または複合体のフラグメント化では、フラ

グメント構成数により 10^{-3} Ha オーダーの差がある事が分かった。

表 1. FKBP のフラグメント化による全エネルギーの差 (FMO2-HF and MP2/STO-3G)

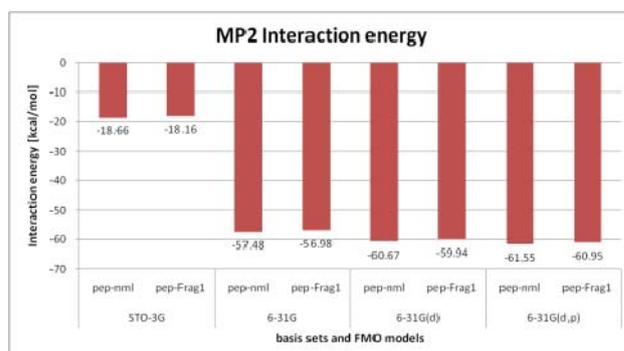
	E_{HF} [Ha]		Diff _{pep-gly}
	pep(54frg)	gly(46frg)	
FMO2	-41060.46416559	-41060.46585110	-0.00168550
Conv	-41060.36470010	-41060.36470010	
Diff _{FMO-Conv}	-0.09946545	-0.10115099	

	E_{MP2} [Ha]		Diff _{pep-gly}
	pep(56frg)	gly(46frg)	
FMO2	-41103.75765824	-41103.76156916	-0.00391092

- pep(54 fragments)→peptide bond で切断、2 residue 構成
- gly(54 fragments)→peptide bond で切断、2 residue + glycine 構成

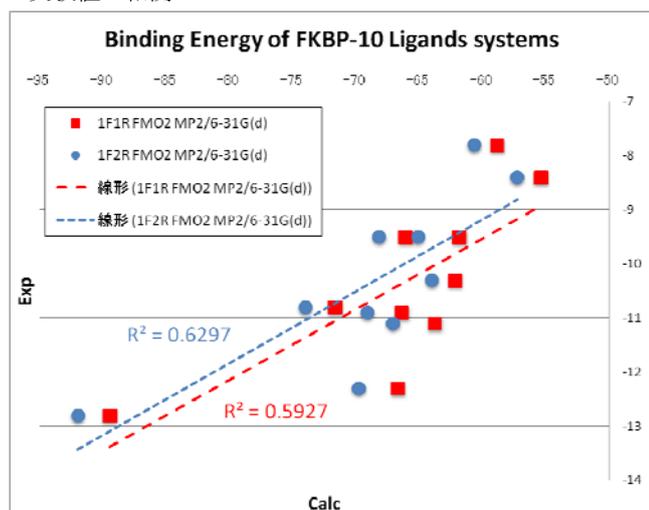
複合体の全エネルギーからタンパク質とリガンド分子の全エネルギーを差し引く事で相互作用エネルギーを見積もった。ここでは、それぞれの分子の構造緩和と基底関数の重なり誤差の除去を考慮していない。結果から、6-31G(d)と 6-31G(d,p)のエネルギー差は 1-2 kcal/mol 程度となり差はほとんど見られない。リガンド分子の分割による効果は 2-3 kcal/mol 程度の差が見られた。この系における 6-31G(d,p)の計算時間は、6-31G(d)計算時間の 2-5 倍程度かかる。精度の面から 6-31G(d)で十分と判断できる。

図 1. FKBP-LG2 系の相互作用エネルギー (ligand 分割と基底関数の依存性)



10 種類の FKBP-binding ligand 系における相互作用エネルギー計算値と実験値より相関係数を求めた。HF 計算に比べ、MP2 計算の方が実験値との相関が強い結果を示した。MP2/6-31(d) 計算における 1 フラグメント 1 残基 (1F1R) と 1 フラグメント 2 残基 (1F2R) の相関係数 R は、それぞれ、0.77、0.79 であった。この系からは電子状態計算による相互作用エネルギー計算では、MP2 計算の必要性が示唆された。

図 2. FKBP-10 ligands 系の相互作用エネルギー計算値と実験値の相関



4. まとめ

大規模系電子状態計算手法を用いて、タンパク質-薬物候補分子複合体間の相互作用エネルギーの算出を行っている。FKBP-binding ligand 系をテスト系として用いて、主としてフラグメント分子軌道法による結果を得た。リガンド分子とタンパク質分割法の指針、基底関数の依存性、MP2 による電子相関計算より精度の確信性を得た。現時点では、FMO2-MP2/6-31G(d) の計算レベルを用いる事で実験値との相関が強く得られた。HF 計算に比べ、MP2 計算の必要性が示唆された。

5. 今後の計画・展望

タンパク質-薬物候補分子複合体間の相互作用エネルギー計算における大規模系電子状態計算手法の 1 例として、フラグメント分子軌道法の結果を得た。今後は、分割統治法と我々が開発しているオーダー-N 法第一原理計算による同一系での相互作用エネルギー計算を行い比較検討をする予定である。その際、各分子の電子状態計算による構造緩和、溶媒効果の考慮等が必要となってくる。

6. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況 (どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか) や、継続して利用する際に行う具体的な内容

フラグメント分子軌道計算では、これまでは 2 体近似の計算を行ってきた (FM02 と表記) が、今後は 3 体近似計算 (FM03) を行う予定である。準備・予備計算より、多目的 PC クラスタ上での利用が必須である事、大規模なストレージが必要である事、GAMESS 特有の並列計算法である GDDI 運用が必要である事、等の結果を得ている。一方、オーダー-N 法第一原理計算では、既に 1000-8000 core を使用したテストを開始しているが、本格運用に向けた更なる調整を行う予定である。

平成 21 年度 RICC 利用研究成果リスト

【国際会議、学会などでの口頭発表】

1. 大塚教雄、沖本憲明、泰地真弘人、“大規模分子系電子状態計算手法によるタンパク質-リガンド結合エネルギー予測の性能査定”、大阪大学蛋白質研究所セミナー次世代生命体統合シミュレーション研究開発プロジェクト分子スケールワークショップ ペタスケールの生体分子、横浜、2010 年 1 月

