

課題名 (タイトル) :

新規ドッキングスコア関数開発のための量子化学計算による
アミノ酸残基・プローブ分子間相互作用エネルギーの評価

利用者氏名 : ○本間 光貴, 渡邊 博文, 佐藤 朋広, 高谷 大輔

理研での所属研究室名 : 横浜研究所 生命分子システム基盤研究領域 制御分子設計研究チーム

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

タンパク質の構造をもとにした薬剤候補分子設計において、コンピュータを用いて、標的タンパク質の結合ポケットに低分子を当てはめるドッキングプログラムは重要な位置を占め、結合モードの予測や実験を行う前の化合物の絞り込みに威力を発揮する。しかしながら、既存のドッキングプログラムには、苦手とする標的タンパク質があったり、結合能の実測値との相関が悪いといった問題が存在する。そこで本申請では、これまでの古典力学的な計算に基づいたスコア関数に替え、より精度の高い量子力学に基づく計算によりスコア関数を構築し、これらの問題の改善を試みる。

2. 具体的な利用内容、計算方法

量子化学的手法による相互作用エネルギーの精密計算には、分散力の記述や十分に大きな基底関数の使用の両方が必要である。それに加えドッキング計算に利用するポテンシャルを作成するためには、多数のアミノ酸残基とプローブ分子の空間的配置について量子化学計算を行わなければならない。計算には、RICC で提供されている Gaussian09 を使用する。

3. 結果

まず、渡邊は、相互作用エネルギーを評価する際の量子化学の計算レベルの検討を行った。具体的には Hobza 等のグループで行われた CCSD(T)/CBS レベルの高精度計算と比較し、以下の結果を得た。

(ア) B3LYP法 計算時間はB97Dよりも多いにも関わらず、 π - π スタッキングなどが記述できず、他の二つに比べると水素結合の定量性もよくない。基底関数依存性の収束性は比較的早い。

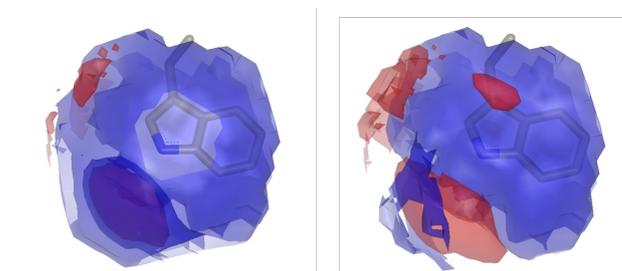
(イ) B97D 法 計算時間が最も短く、多くの場合において 1~2kcal/mol 程度の誤差におさまる。基底関数依存性が比較的早く収束する

(ウ) MP2 法 3つの中では計算時間が最も長く、水素結合の定量性は良いものの、 π - π スタッキングによる安定化の過剰見積もりがみられる。また、基底関数の依存性が大きく、大きな基底関数の使用や基底関数極限への外挿が求められる。

以上の結果を総合して、まず、B97D/aug-cc-pVDZ レベルで一通りの計算を行うことがよいという結論を得た。

佐藤は、プローブ分子 (polar, cation, anion, hydrophobic, aromatic ring) とアミノ酸側鎖の座標を作成した。

続いて、渡邊は、佐藤が作成した複合体構造の座標を使用して、相互作用エネルギーの計算を行った。



(a) MMFF94x力場の場合 (b) B97D/aug-cc-pVDZの場合
図1. polarプローブ分子(H₂O)とトリプトファン側鎖の相互作用エネルギー

計算結果の例として、図 1 に polar プローブ分子 (H₂O) とトリプトファン側鎖の相互作用エネルギーを示す。図中で赤は相互作用による安定化を示し、青は不安定化を示す。(a) に示した古典力場の一つである MMFF94x 力場では、五員環の直上付近に安定的な領域が見られないのに対し、(b) の量子化学計算 (B97D/aug-cc-pVDZ) では、直上付近にも安定的な領域がみられることが大きな違いである。また、トリプトファンの窒素原子との水素結合による安定化がみられる領域も (b) の場合の方が広がっていることがみとれる。 polar プローブについての計算は一通り終了し、cation プローブについては、年度末までに計算が終了する予定である。

一般利用を開始したのが 2012 年の 1 月からであり 3 か月の利用期間では、データの取得、解析が間に合っていないため。

4. まとめ

Hobza 等の高精度計算 (CCSD(T)/CBS レベル) と比較することで、精度をある程度保ちつつ多くの構造を計算できる条件 (B97D/aug-cc-pVDZ) を得た。5 種のプローブ分子とアミノ酸残基との複合体座標を作成し、そのうち、2 種 (polar, cation) の量子化学計算については、年度末までに終了する予定である。

5. 今後の計画・展望

相互作用エネルギーから作られたスコア関数を組み込んだドッキングプログラムを完成させ、検証計算を行うことでドッキングポーズの再現率やスクリーニング効率の向上を確認する。

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

polar プローブ、cation プローブとアミノ酸残基間の相互作用エネルギーの計算は年度末までに終了する予定であるが、anion プローブ、hydrophobic プローブ、aromatic ring プローブの計算についての終了は難しい。継続利用時においては、これらの残されたプローブ分子との相互作用エネルギー計算を、まず、行う。

また、最初に行った量子化学計算レベルの検討で使った構造は、実際に大量に計算した系と近いものの、計算を行った構造とは異なる。そこで大量計算に使った構造から少数、抜き出したものについて CCSD(T)/CBS 計算を行い、再度、計算精度の検討を行う。必要であれば、MP2 法などの大量計算を追加して行う。

7. 一般利用で演算時間を使い切れなかった理由

一般利用を開始したのが 2012 年の 1 月からであり 3 か月しか利用期間がなかったため。

本研究課題は比較的小規模の量子化学計算を数多く行う必要があるが、使用した Gaussian09 の計算ジョブが多目的 PC(全 800 コア)でのみが行われ、超並列 PC(全 8000 コア)の使用ができなかったため。

8. 利用研究成果が無かった場合の理由