

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

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、密度行列最適化法を用いたオーダーN 法第一原理計算を用いる。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

本研究はこれまでに、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による精度検証から、FM02-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る事を報告している。

今年度も引き続きフラグメント分子軌道法 (GAMESS 版) に対する結果を得た。今年度は、FM0 の 3 体効果 (FM03 と表記) を調べた。1 フラグメント 1 残基 (1F1R) のフラグメント分割を基準とし、6-31G(d) 基底関数を用いた。

図 1 は、FM03-HF/6-31G(d) 計算による相互作用エネルギーの計算値と実験値との比較である。FM02 の結果と同様に相関は見られない事が分かる。

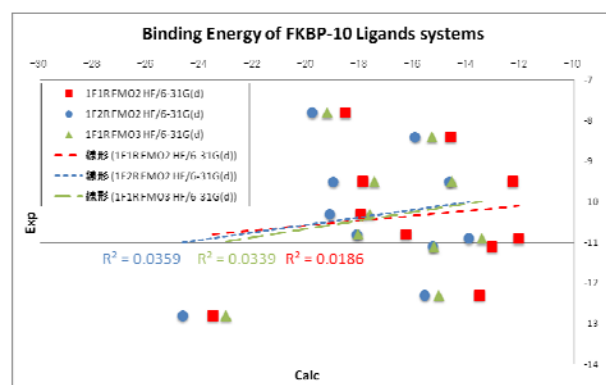


図 1. FKBP-10 ligands 系の FMO3-HF/6-31G(d)による相互作用エネルギー計算値と実験値の相関 (FM02 の結果も表記)

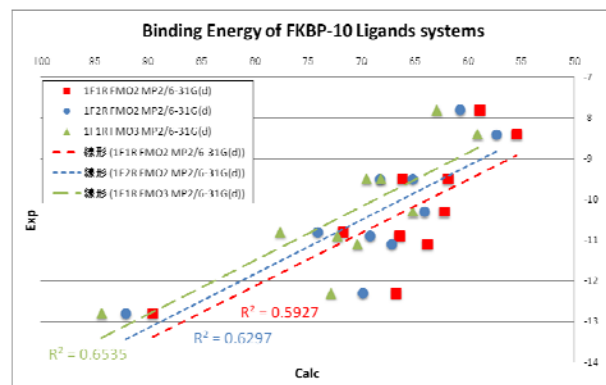


図 2. FKBP-10 ligands 系の FMO3-MP2/6-31G(d)による相互作用エネルギー計算値と実験値の相関 (FM02 の結果も表記)

図 2 は、FM03-MP2/6-31G(d) 計算による相互作用エネルギーの結果を示している。これまでの知見と同様に、MP2 計算は実験値との相関が強い結果を示した。1F1R による FM03-MP2/6-31(d) 計算と FM02-MP2/6-31G(d) 計算による相関係数 R はそれぞれ 0.80、0.77 であり、FM0 計算において 3 体効果により相関係数の改善がみられる。これは 1F2R による FM02-MP2/6-31G(d) の R = 0.79

とほぼ同等な結果となった。しかし、得られた相互作用エネルギーの絶対値の比較では、1.0-3.5 kcal/mol の差（バラつき）があり、用いる手法における絶対値と誤差の評価は重要であることが示唆される。

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。これまで得られ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による精度検証に基づいて、本年度は、FMO 計算における 3 体効果を調べた。1F1R FMO3-MP2/6-31G(d) は、実験値との相関係数 $R = 0.80$ を示し、1F2R FMO2-MP2/6-31G(d) と同等な相関係数が見積もられた。また FMO2 と FMO3 による相互作用エネルギーの絶対値の比較では、1.0-3.5 kcal/mol の差（バラつき）があり、用いる手法における絶対値と誤差の評価は重要であることが分かった。

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考えている。

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、これまでは電子相関法として MP2 計算を主として行ってきた。今後は、(empirical) modified MP2 法や coupled-cluster 法の実行を計画中である。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、等が分かっている。

しかしながら、今年度は RICC に job を submit してから計算の実行まで、2 週間以上かかる場合が多々あり、計画通りに進まない状況である。このため、計画にある分割統治法による計算やオーダーN 法第一原理計算の実行が難しい状況にある。運用の改善を望む。

平成 22 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, “オーダーN 法第一原理計算による DNA 系の大規模計算”, 日本化学会第 4 回関東支部大会, つくば, 2010 年 8 月, (依頼講演)

【その他】

1. T. Otsuka, T. Miyazaki, N. Okimoto, M. Taiji, D. R. Bowler, and M. J. Gillan, “Structure relaxation of FKBP (FK506 binding protein) complexes using the order-N DFT code CONQUEST” , Psi-k conference 2010, Berlin, 2010 年 9 月 (ポスター発表)
2. 大塚教雄, 宮崎剛, 沖本憲明, 泰地真弘人, David R. Bowler, Michael J. Gillan, “Binding energy calculations of FKBP complexes using the order-N DFT code CONQUEST” , 第 3 回バイオスーパーコンピューティングシンポジウム, 神戸, 2011 年 2 月, (ポスター発表)