

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 : 神戸研究所 生命システム研究センター 生命モデリングコア 計算分子設計研究グループ

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、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なる事を報告している。また、FMO の 3 体効果(FMO3)を調べ、1フラグメント1残基(1F1R)のフラグメント分割、6-31G(d)基底関数を用いた 1F1R FMO3-MP2/6-31G(d)計算は、実験値との相関に関し 1F2R FMO2-MP2/6-31G(d)と同等な相関係数が見積もられる事を報告している。更に、近年よく使用され

ている経験的な修正 MP2 法(SCS-MP2)を調べ、1F1R フラグメント分割、6-31G(d)基底関数を用いた 1F1R FMO2-SCS-MP2/6-31G(d)計算は、実験値との相関に関し 1F1R FMO2-MP2/6-31G(d)とほぼ同等であり大きな改善は見られない事、相互作用エネルギーの絶対値にバラつきがあ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、溶媒効果を調べた。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、FMO2-MP2/6-31G(d)/PCM[1(2)]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。

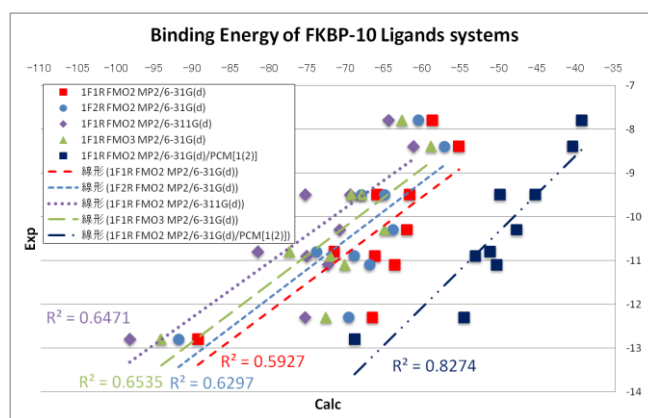


図 1. FKBP-10 ligands 系の FMO2-MP2/6-31G(d)/PCM[1(2)] による相互作用エネルギー計算値と実験値の相関 (FMO2-MP2, FMO3-MP2, 6-311G(d)の結果も表記)

これまでの FMO-MP2 計算による知見とは異なり、FMO-MP2 計算と比べ、溶媒効果を考慮した FMO-MP2 計算は実験値との相関が良くなる結果を示した。今回の 1F1R による FMO2-MP2/6-31(d)/PCM[1(2)] 計算と FMO2-MP2/6-31G(d)計算による相関係数 R はそれぞれ 0.91、0.77 であり、FMO 計算における PCM 計算による溶媒効果の考慮により相関係数の大きな改善が見られる。また溶媒効果の有無による相互作用エネルギー

一の絶対値の比較では、15-23 kcal/mol の差があり、溶媒効果を考慮する事で実験値方向へシフトする事が分かった。今後は、実験値との直接比較のための更なる物理化学的効果の考慮・評価が重要である事が示唆できる。

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(通常法と経験的修正法(SCS-MP2))による電子相関計算、FMO3 の 3 体効果による精度検証に基づいて、本年度は、FMO 計算における PCM 計算を考慮した溶媒効果を調べた。1F1R FMO-MP2/6-31G(d)/PCM[1(2)]は、実験値との相関係数 $R = 0.91$ を示し、1F1R FMO2-MP2/6-31G(d)の相関係数 $R = 0.77$ に比べ、大きな改善が見られた。溶媒効果を考慮する事で、相互作用エネルギーの絶対値は、15-23 kcal/mol 実験値方向へシフトし、今後は更なる物理化学的効果の考慮・評価が重要である事が分かった。

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の考慮等が必要と考えている。

平成 24 年度 RICC 利用研究成果リスト

【その他】

1. Takao Otsuka, Noriaki Okimoto, Makoto Taiji, David R. Bowler, Tsuyoshi Miyazaki, "Structure relaxation and binding energy calculations of FKBP complexes using linear-scaling DFT code CONQUEST", Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC-2012), Pavia, Italy, 2012 年 9 月, (ポスター発表)
2. Takao Otsuka, Noriaki Okimoto, Makoto Taiji, David R. Bowler, Tsuyoshi Miyazaki, "Structure relaxation and binding energy calculations of FK506 binding protein complexes using order-N DFT code CONQUEST ", Conference on Computational Physics (CCP2012), Kobe, Japan, 2012 年 10 月, (ポスター発表)