

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

理研での所属研究室名 :

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
創薬先端計算科学基盤ユニット

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得られ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。

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、比較的最近よく用いられている経験的な修正MP2法(SCS-MP2)に関する効果を調べた。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-SCS-MP2/6-31G(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。

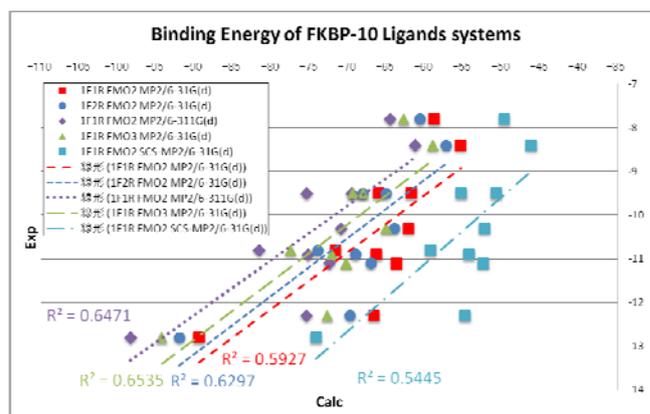


図1. FKBP-10 ligands系のFMO2-SCS-MP2/6-31G(d)による相互作用エネルギー計算値と実験値の相関(FMO2-MP2, FMO3-MP2, 6-311G(d)の結果も表記)

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、FMO-SCS-MP2計算は実験値との相関が悪くなる結果を示した。今回の1F1RによるFMO2-SCS-MP2/6-31(d)計算とFMO2-MP2/6-31G(d)計算による相関係数Rはそれぞれ0.73、0.77であり、FMO計算におけるSCS-MP2法による相関係数の改善は見られなかった。また図1に示した様に、SCS-MP2の結果は、FMOの3体効果(FMO3)やtriple-zeta基底関数系(6-311G(d))使用の傾向とも異なる。FMO2-SCS-MP2とFMO2-MP2から得られた相互作用エネルギーの絶対値の比較では、系により5 kcal/molの差(バラつき)があ

った。相互作用エネルギー評価に関して、FMO 計算における SCS-MP2 法の使用には、MP2 法のデータも考慮し、絶対値と誤差の評価が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、FMO3 の 3 体効果による精度検証に基づいて、本年度は、FMO 計算における経験的な修正 MP2 計算法 (SCS-MP2) の効果を調べた。1F1R FMO-SCS-MP2/6-31G(d) は、実験値との相関係数 $R = 0.73$ を示し、1F1R FMO2-MP2/6-31G(d) の相関係数 $R = 0.77$ に比べ、改善は見られなかった。また FMO2 計算における SCS-MP2 と MP2 による相互作用エネルギーの絶対値の比較では、系により 5 kcal/mol の差 (バラつき) があり、相互作用エネルギー評価に関して、FMO 計算における SCS-MP2 法の使用には、MP2 法のデータも常に参照し、絶対値と誤差の評価に注意する必要が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、より高次の電子相関法である 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、今年度も RICC に job を submit してから計算の実行まで、1 週間以上かかる場合も多々あり、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。

平成 23 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, “大規模電子状態計算による タンパク質－薬物候補分子間の相互作用評価”, Nano-System Computational Science (NSCS) Group Seminar, つくば, 2011 年 6 月, (依頼講演)
2. Takao Otsuka, “Development of computational drug discovery by order-N first principles calculations”, CONQUEST Discussion Meeting, London, 2011 年 9 月, (口頭発表)

【その他】

1. T. Otsuka, N. Okimoto, M. Taiji, T. Miyazaki, D. R. Bowler, and M. J. Gillan, “Binding energy calculations of FKBP complexes using linear-scaling DFT code CONQUEST”, Quantum Systems for Chemistry and Physics (QSCP16), Kanazawa, 2011 年 9 月 (ポスター発表)