

タンパク質量子化学計算のための分子モデリング環境の構築

(東大生研¹, 東大情基²) ○西村康幸¹, 吉廣保¹, 井原直樹¹, 佐藤文俊^{1,2}

【はじめに】

本研究グループはタンパク質のための密度汎関数(DF)法プログラム ProteinDF^[1]を基にタンパク質の統合的な量子化学計算シミュレーションシステムの開発を行っている^[2]。本システムは「計算エンジン ProteinDF」を中心に「自動計算法^[3]」、「構造最適化・*ab initio* 分子動力学(MD)^[4]」、「励起状態計算」、「タンパク質波動関数データベース」で構成されており、これらを統括するグラフィカル・ユーザ・インターフェース(GUI)が「ProteinEditor」である。これまで ProteinEditor は量子化学計算に関わる研究者のみならず、生物物理学や生化学の研究者を想定して開発され、現在では複雑なタンパク質の基底状態全電子計算達成をサポートする機能をほぼ全て装備している^[5]。本発表では、ProteinEditor の機能、特にタンパク質立体構造のモデリング支援機能について報告する。

【目的】

一般に、タンパク質のシミュレーションには初期構造に Protein Data Bank (PDB)^[6]で配布されている 3 次元構造データを用いることが多い。PDB に登録されている立体構造は X 線構造解析や多次元 NMR など求められたものであるが、その 8 割以上が X 線構造解析によるデータで、水素原子の座標データを持っていない。さらに、化学的な見地からは異常な構造歪みや原子間衝突などを残したままリファインメントが行われていることも多く、これらは量子化学計算結果をミスリードしてしまう可能性がある。適切なタンパク質の計算構造を構築することは、今やタンパク質量子化学計算にとって最も重要なプロセスの 1 つであると言っても過言ではない。そこで ProteinEditor では、PDB データへの水素付加や MD と連動させて構造歪みを緩和する機能、および構造妥当性のチェックを支援する機能の実装を行っている。またこの技術を拡張して、アミノ酸置換や化学修飾を行う機能も実装している。本研究では、これらタンパク質量子化学計算のための構造精密化を ProteinEditor でさらに安全かつ容易に行うことができるようにすることを目的に、構造編集技術を向上させて、タンパク質モデリング支援機能の強化を行った。

【タンパク質モデリング支援機能】

タンパク質モデリングを支援するためには、少なくとも次の 4 つの要素技術が必要である。1 つは、複雑なタンパク質立体構造の 3 次元空間における位置関係を視覚的に把握できることである。これには高品位でストレス無く高速に動作する分子グラフィックスが欠かせない。ProteinEditor は、各種の機能表現に必要なタンパク質のための大規模分子グラフィックスを Windows 上の OpenGL ネイティブで実装しており、裸眼立体視にも対応した。2 つ目は、操作対象とする構造部位がきめ細かに扱えることである。上記のような例だけでなく、PDB には記録のない欠損したアミノ酸残基や原子が存在することが多い。配位子の構造を変えたいこともあるだ

ろう。インタラクティブに
 選択できる構造は、原子(単
 独および特定原子種集団)、
 基、側鎖、アミノ酸残基(群)、
 基質、配位子といった様々
 な単位で自由に編集ができ
 なければならない。本タン
 パク質モデリング支援機能
 はこれらの単位で追加削
 除・編集することができる。
 3 つ目は、タンパク質の構
 造を編集した後の、構造精
 密化が適切に実行できるこ
 とである。特に、タンパク

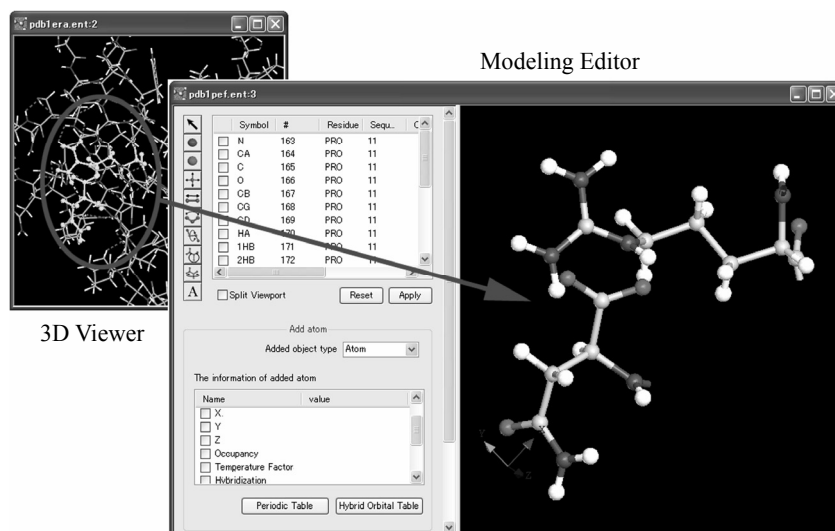


図 1 タンパク質モデリング支援機能
 3D Viewer で選択した構造を抜き出し、Modeling Editor で編集

質の生理活性に対して重要な意味を持つ部分の立体構造モデリングには細心の注意を払う必要がある。従来行われてきた MD による構造最適化処理に任せきりでは、とんでもない構造に変形されかねない。重要部分の構造を決定する最も良い方法は、やはりその構造に詳しいユーザが直接適切な構造を指定することである。そこで本タンパク質モデリング支援機能では、原子間距離や結合角などを詳細かつ対話的に編集することができる機能を実装した。加えて、ユーザが独自に力場を指定して局所部分構造最適化をおこなう手法も簡便かつ有効である。本方法もちろん使用できるようにした。構造探索アルゴリズムには最も単純な最急降下法(Steepest Descent Method)を採用した。原子の移動方向が原子に働いている力の方向と一致するので直感的で、対話的編集に効果的であることが理由である。そして最後に、これら各種機能が連動して動作することである。ProteinEditor では、構造妥当性評価や原子間衝突検出機能により構造に問題がある部位を検出し、3次元グラフィックス上に強調表示する。これをマウスで選択し範囲の再修正などを通して、選択された構造に対して直ちに構造精密化を施すことができる。一連の操作はユーザの容易な試行錯誤を支援するものとなっており、タンパク質量子化学計算構造の構築手段として適している。

本研究は、文部科学省 IT 基盤構築のための研究開発プログラム「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」において実施された。

【参考文献】

- [1] F. Sato, T. Yoshihiro, M. Era, H. Kashiwagi, *Chem. Phys. Lett.*, 341 (2001) 645.
- [2] 革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発, <http://www.rss21.iis.u-tokyo.ac.jp/>.
- [3] 西野典子, 平野敏行, 佐藤文俊, 分子構造総合討論会, 2P074 (2006).
- [4] 恒川直樹, 伊藤宏比古, 佐藤文俊, 分子構造総合討論会, 2P041 (2007).
- [5] 西村康幸, 吉廣 保, 西野典子, 上野哲哉, 佐藤文俊, 分子構造総合討論会, 4P125 (2004)
- [6] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne, *The Protein Data Bank, Nucleic Acids Research*, 28 (2000) 235. <http://www.rcsb.org/pdb/>.