

FMO-MP2 法によるタンパク質 TrpCage の

構造最適化と相互作用解析

(みずほ情報総研¹, 東大・生産研², 立教大・理³, 国立衛生研⁴)

○塚本 貴志^{1,2}, 渡辺 尚貴¹, 福澤 薫^{1,2}, 望月 祐志^{2,3}, 中野 達也^{2,4}

【序】

タンパク質や DNA などの生体高分子の立体構造形成には van der Waals 相互作用が重要な役割を担っている。しかし、この van der Waals 相互作用を第一原理的に記述しようとするると多大な計算コストが必要となり、例えば MP2 法においては計算コストが系の大きさの 5 乗に比例する。そのため、生体高分子のような大規模分子の構造最適化には経験的なパラメータである分子力場がしばしば用いられるが、この方法ではパラメータフィッティングが十分でない系や金属イオン含有系などパラメータによる記述が難しい系においては計算精度が保証されないことがある。

近年、著者らのグループではフラグメント分子軌道 (FMO) 計算プログラム ABINIT-MP [1,2] に MP2 エネルギー勾配計算に基づく部分構造最適化機能を実装した[3]。FMO 法の計算コストは系の大きさの 2 乗に比例する。また、FMO 法に基づく部分構造最適化では、構造最適化されるフラグメントとそれらの直近のフラグメントのエネルギー勾配のみを計算すれば良いので、大規模タンパクのファーマコホア部分のみを最適化したい場合などにおいて特に計算効率が良いと考えられる。本研究では、小規模タンパク質 TrpCage に対して FMO-MP2 法による部分構造最適化を行い、実験構造や HF 法によって求めた構造との比較を行う。また、構造最適化によるフラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) の変化を解析し、IFIE における構造最適化の影響について考察する。

【計算の詳細】

計算対象には小規模タンパク質 TrpCage を用いた。TrpCage は TRP6 と囲うように周囲のアミノ酸が疎水的な相互作用をする立体構造を形成しており、構造最適化には van der Waals 力が重要になる。本研究では、図 1 に示す TRP6 と周囲のアミノ酸のみを部分構造最適化した。エネルギー及びエネルギー勾配の計算は MP2/6-31G レベルで行い、比較用に HF/6-31G レベルでも行った。

構造最適化は各原子にかかる力が 5.0×10^{-3} hartree/bohr 以下になるまで行った。ここで、構造

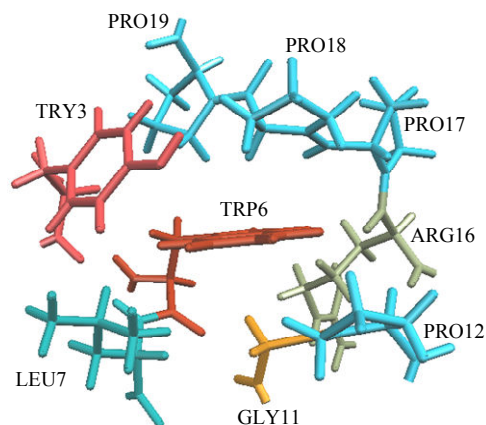


図 1: 小規模タンパク質 TrpCage の TRP6 と周辺のアミノ酸

最適化手法には、各種の Conjugate Gradient (CG) 法、Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) 法を実装した。なお、事前のテストでは収束に必要となるサイクル数は BFGS 法が最も少なく、次いで PR-CG 法が少ないことを明らかにしている。

【計算結果】

図 2 に実験構造を FMO-HF 法及び FMO-MP2 法に基づいて部分構造最適化した結果を示す。FMO-HF 法による最適化構造に比べ、FMO-MP2 法による最適化構造は実験構造からのずれが小さいことがわかった。

次に、構造最適化前後のフラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) の変化を解析した。図 3 に初期構造と FMO-MP2 法による最適化構造における TRP6 と周囲のアミノ酸間の IFIE を示す。この結果から、構造最適化によりアミノ酸間の IFIE に最大で -1.4 kcal/mol の変化が得られ、全体としては疎水的な相互作用は強くなる傾向が得られた。その他の詳細な結果と考察については当日ポスターにて発表する。

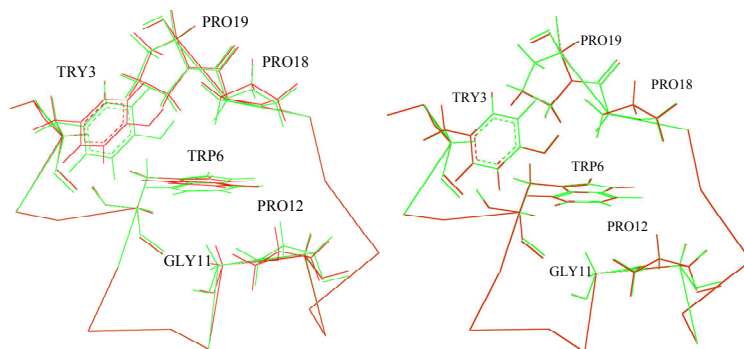


図 2: TrpCage の部分構造最適化前後の構造変化

緑 : 実験構造、赤 : 最適化構造

左 : FMO-HF/6-31G、右 : FMO-MP2/6-31G

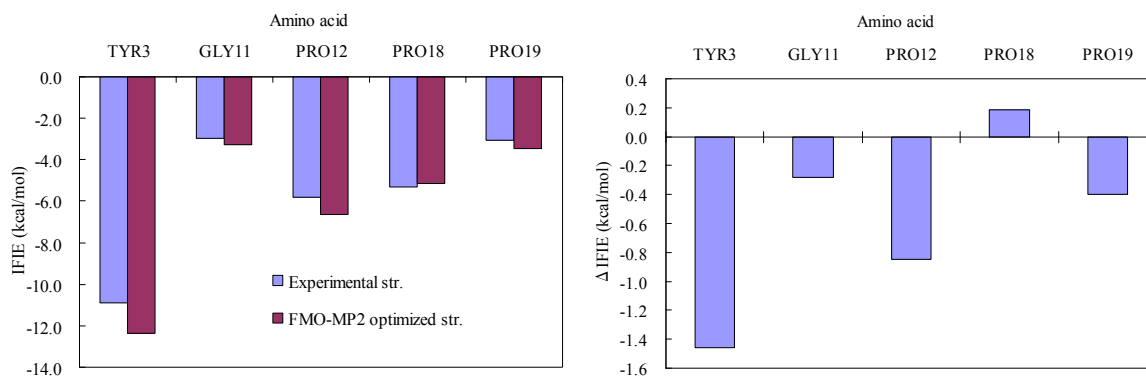


図 3 : 実験構造と FMO-MP2 法による最適化構造における TRP6 と周囲のアミノ酸間の IFIE (左) とそれらの差分 (右)

【謝辞】

本研究は、文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトにおいて実施された。

【参考文献】

- [1] T. Nakano et al. Chem. Phys. Lett. 351 (2002) 475.
- [2] http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/dl/index.php?pScdownload_2
- [3] Y. Mochizuki et al. Chem. Phys. Lett. 504 (2011) 95.