

タンパク質の量子化学計算

(神戸大学) 北浦和夫

Quantum Chemical Calculation of Protein

(Koube Univ.) Kazuo Kitaura

1. はじめに

数千・数万原子からなる巨大分子・分子系の計算は、これまで古典的分子力場でしか行うことができなかった。たとえば、タンパク質のような巨大分子をまるごと量子化学計算することは、計算法開発者の課題のひとつであった。私たちはフラグメント分子軌道 (FMO) 法を開発し、この課題に挑戦してきた。本講演では、FMO法の概要とその応用計算の例をいくつか紹介する。

2. フラグメント分子軌道 (FMO) 法

FMO法[1]は、分子を小さなフラグメントに分割し (Fig.1)、フラグメント (モノマー) とフラグメントペア (ダイマー) を、他のフラグメントが及ぼす静電ポテンシャルを考慮して、ab initio MO法で計算し、それぞれの全エネルギー E_I と E_{IJ} を用いて全系の全エネルギー E を、次式で計算する近似的方法である。

$$E = \sum_I^N E_I + \sum_{I>J}^N (E_{IJ} - E_I - E_J)$$

本方法は、高い精度で通常の ab initio MO計算の結果を再現するとともに、モノマーやダイマーはほぼ独立に計算できることから、超並列計算に適している。

私たちはFMO法のプログラムを開発し、アイオワ大学のGordon教授のグループで開発された ab initio MO計算プログラムパッケージであるGAMESS[2]に組み込んで公開している。最新版では、様々な電子状態理論と溶媒モデルの計算が可能である。

3. FMOの応用例

FMO法によると、タンパク質とリガンドの相互作用で、個々のアミノ酸残基とリガンドの相互作用エネルギーを求めることができることから、ドラッグデザインにおいて有用な知見が得られるものと期待されて、多数の応用研究がなされている [1]。また、FMO-TDDFT (time-dependent density functional theory)により、タンパク質や分子結晶などの巨大系の励起状態の計算が可能である。千葉らは、Fig.2に示すphoto active yellow proteinの励起状態の計算を行い、クロモフォアの励起状態に及ぼすタンパク質の静電ポテンシャル環境と溶媒効果を考慮することにより、実

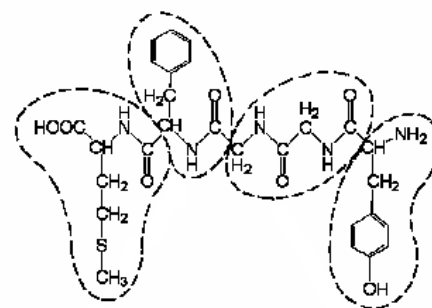


Fig.1 分子のフラグメントへの分割。

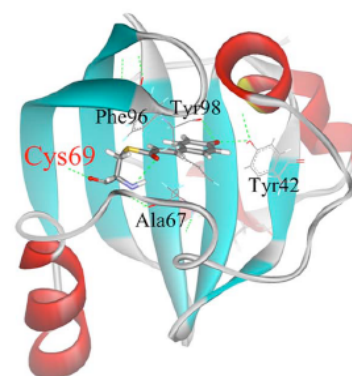


Fig.2 Photo active yellow proteinの構造 (PDB:2PHY)。

験値に近い励起エネルギーが得られることを示した。

最近、FMO法と古典力場の融合法が開発され、巨大分子の構造最適化計算が可能になった。浅田らは、protein kinase 2(CK2) とリガンドの複合体 (約5千原子系、うちFMO法を適用した領域は800~1000原子) (Fig.3)の構造最適化計算を行った[4]。最適化構造を用いて全系をFMO-MP2/6-31G*レベルで計算し、タンパク質のリガンド認識機構を解析するとともに、溶媒の連続誘電体モデル (polarizable continuum model; PCM)により溶媒効果を含めた計算により、一連のリガンドの結合自由エネルギーを求め、実験値とよく相関する結果を得た (Fig.4)。

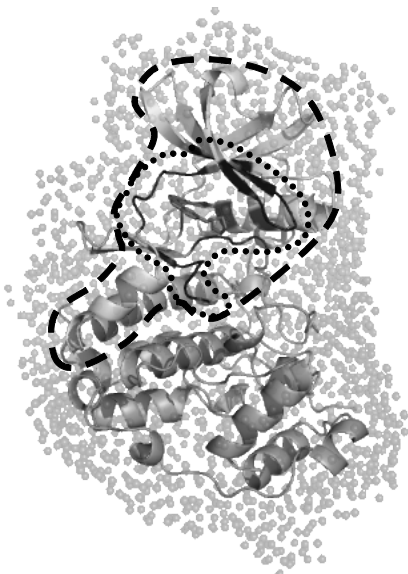


Fig.3 CK2(α サブユニット) とリガンド複合体の構造。

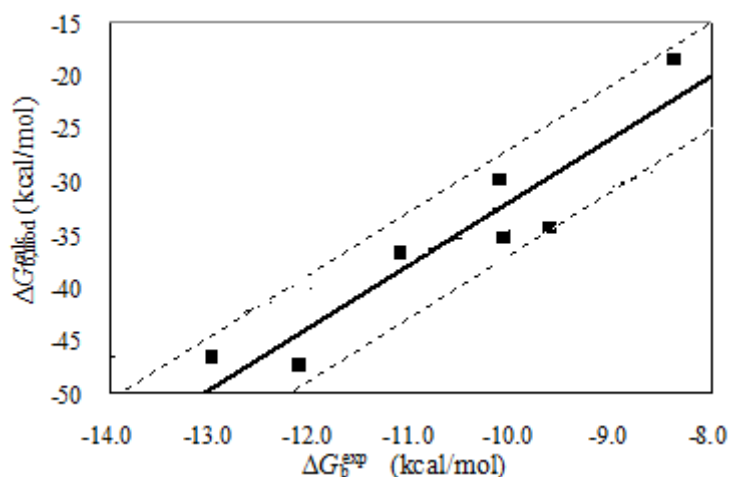


Fig.4 CK2 α と性質の異なった7個のリガンドについての結合エネルギーの計算値と実験値の相関。

4. まとめ

本年9月28日には、10 peta flops級の性能を持つスーパーコンピュータ「京」の一般利用が開始され、計算科学における革新がおこることが期待されている。私たちは10万原子からなるタンパク質系の量子化学計算を行うことを計画している。巨大分子・分子系の量子化学計算が日常的になれば、計算化学がより一層広い分野で用いられると期待される。

【参考文献】

- [1] D.G.Fedorov and K.Kitaura,Eds, "The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems", CRC Press, 2009.
- [2] GAMESS ホームページ : <http://www.msg.chem.iastate.edu/gamess/capabilities.html>
- [3] M.Chiba, D.G.Fedorov, K.Kitaura, J. Chem. Phys., 127, 104108 (2007).
- [4] 浅田直也、北浦和夫、第39回構造活性相関シンポジウム、2011年11月(千葉)