

ABINIT-MP/BioStation による FMO 応用計算事例

(みずほ情報総研¹, 東大生産研², 国立衛研³, 神戸大院⁴, 立教大⁵)福澤薫^{1,2}, 渡邊千鶴², 沖山佳生², 塚本貴志¹, 中野達也^{2,3}, 田中成典⁴, 望月祐志^{2,5}

Applications of FMO method using ABINIT-MP/BioStation system

(Mizuho IR¹, Univ. Tokyo IIS², NIHS³, Kobe Univ.⁴, Rikkyo Univ.⁵)Kaori Fukuzawa^{1,2}, Chiduru Watanabe², Yoshio Okiyama², Takayuki Tsukamoto¹, Tatsuya Nakano^{2,3}, Shigenori Tanaka⁴ and Yuji Mochizuki^{2,5}

【序】 フラグメント分子軌道(FMO)法は、主にタンパク質や DNA などの生体高分子の大規模電子状態を計算する手法の1つであり、これまで創薬分野における受容体ーリガンド相互作用解析などに用いられてきた。我々の研究グループで開発している ABINIT-MP/BioStation は、FMO 計算専用のパッケージであり、FMO 計算プログラム ABINIT-MP と専用可視化 GUI システム BioStation Viewer からなっている。複雑な構造をもつ生体分子系の相互作用を解析するために、計算手法ばかりでなく効果的な結果の可視化手法を両輪とした開発を行ってきた。本発表では、最近の開発機能を用いた、先導的な応用事例を紹介する。

【FMO4 法による相互作用の詳細解析】

従来の FMO 法は2体(FMO2)もしくは3体(FMO3)までのフラグメント展開に基づいており、フラグメント分割のサイズについては、タンパク質はアミノ酸残基単位、リガンドは分子単位として化学的な精度を保つのが標準的であった。そこではリガンドと相互作用するアミノ酸残基の特定を定量的に行うことができるが、論理的創薬に必要な、リガンドの官能基とアミノ酸の機能部位との相互作用を定量化することができなかった。そこで本研究グループでは、4体展開まで考慮した FMO4 法への拡張を行い[1]、計算精度を向上するとともに細かいフラグメント分割に対しても化学的な精度を持った議論をできるようにした[2]。タンパク質ーリガンド系では、リガンドを官能基単位、アミノ酸を主鎖と側鎖に分割しても化学的議論に必要な精度を保つことができ、官能基ごとのファーマコフォア解析に適用できる。また、結晶系のフラグメント分割も可能となる。

インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) とリガンド (図1) との相互作用を例に挙げる。基質はシアル酸であり、負イオンとして働く一方、阻害剤であるタミフルの活性体構造は両性イオンである。従来法ではリガンド全体をひとまとめとした解析しか行えなかったため、これら分極性のリガンドと周辺のアミノ酸残基との局所的な相互作用を評価することができず、また分子電荷の異なるリガンド同士の比較が困難であった。そこで FMO4 法を適用して機能部位 (タミフルの場合: 負イオン基、正イオン基、極性基、疎水基) に分割することによって、NA との相互作用を詳細に解析することが可能となった (表1)。リガンド全体の相互作用に対して、各機能部位からの寄与分を把握することができ、官能基単位の定量評価に繋がる。

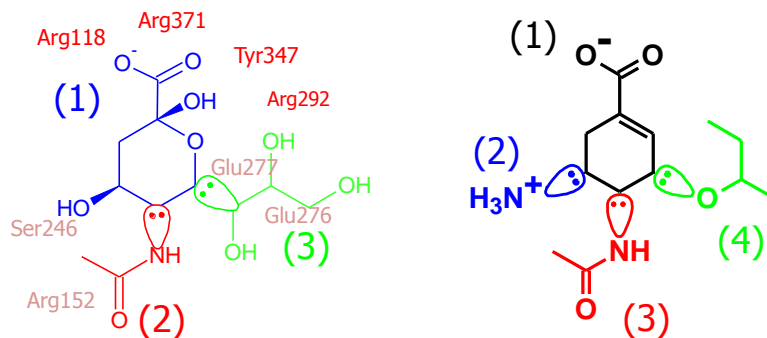


図1. リガンドのフラグメント分割 (左: シアル酸、右: タミフル)

表1. リガンドの各部分構造と周辺アミノ酸残基との相互作用エネルギー(IFIE, kcal/mol)

	シアル酸					タミフル				
	(1)	(2)	(3)	全体		(1)	(2)	(3)	(4)	
ARG118	-88.9	4.6	5.1	-79.2	ARG118	-91.4	56.1	3.6	2.6	-29.1
GLU119	53.1	-5.1	-4.3	43.6	GLU119	41.0	-114.4	-3.6	-2.5	-79.4
ASP151	15.1	2.3	-6.1	11.2	ASP151	44.1	-109.8	4.1	2.7	-59.0
ARG152	-24.3	-19.9	-4.9	-49.0	ARG152	-25.1	45.4	-28.1	-6.0	-13.8
GLU276	44.9	-1.2	-25.6	18.1	GLU276	41.3	-37.1	-2.5	-8.2	-6.6
GLU277	66.1	-10.2	-10.8	45.0	GLU277	70.6	-61.2	-10.7	-10.6	-11.9
ARG292	-119.0	4.9	12.0	-102.1	ARG292	-107.7	44.0	4.6	4.6	-54.5
TYR347	-28.5	0.6	0.5	-27.4	TYR347	-26.6	1.1	0.4	-0.3	-25.4
ARG371	-136.7	3.4	6.1	-127.2	ARG371	-138.0	41.1	3.0	2.3	-91.6
IFIE-SUM	-225.1	-23.2	-48.1	-296.4	IFIE-SUM	-198.3	-94.9	-39.9	-18.6	-351.7

また、FMO4 法による高精度化によって、ナノ結晶系への FMO 法の適用が可能となってきた。例えば SiO₂ 結晶をモデル化した結晶分子クラスターとペプチドとの結合エネルギー計算では、4 体項の導入によって飛躍的に精度向上することがわかった。

本手法は、論理的創薬やインプラントの設計などの分野に広く適用可能であると期待される。

【MP2 部分構造最適化】

20 残基からなるミニタンパク質である TrpCage は、Trp6 を中心とした、疎水性アミノ酸残基の疎水性コアを形成していることが知られている。疎水性コアを活性領域とした MP2 レベルの部分構造最適化を行ったところ、HF 法の場合とは異なり、CH/π相互作用を保ったまま最適化されることがわかった[3]。今後、ファーマコフォアの構造の精密化等に役立つことが期待される。

【謝辞】 本研究は、文科省「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（東大生産研 RISS）および立教大学 SFR プロジェクトからの支援を受けました。

【参考文献】

1. T. Nakano, Y. Mochizuki, K. Yamashita, et. al., *Chem. Phys. Lett.*, **523**, 128 (2012).
2. C. Watanabe, K. Fukuzawa, Y. Okiyama, et. al., to be submitted.
3. T. Tsukamoto, Y. Mochizuki, N. Watanabe, et al., *Chem. Phys. Lett.* **535**, 157 (2012).