

ProteinDF を基盤とした タンパク質量子化学計算システムの開発

(東大生研計算科学技術連携研) ○佐藤文俊、井原直樹、上野哲哉、大概浩幸、
金城友之、田原才静、恒川直樹、西村康幸、牟田元、吉廣保、連宗旺
(富士総研) 西川宜孝、村松伸哉、岡田一俊
(アドバンスソフト) 稲葉亨、小池聡、長峰康雄、小池秀耀
(東大生研計算科学技術連携研／アドバンスソフト) 柏木浩

【序】

タンパク質は生物体の主要構成成分で、多数のアミノ酸が連結した巨大分子である。全てのタンパク質の約 1/3 は何らかの形で金属イオンを持っており、構造の安定性へ寄与したり活性中心を形成したりする。また、タンパク質は生体内温度で反応が進行する精密分子である。このように、タンパク質の機能の研究には、巨大なペプチド鎖や活性中心の機構を精度よく調べることのできる解析手段が必須である。

実験的研究においては、種々の解析装置の進歩やその解像度の格段の向上、タンパク質精製技術の発展、遺伝子操作による機能解析法の登場などにより、大成功を収めている。一方、理論的研究では、これまで分子のサイズがネックとなり古典論やモデルによる解析方法が主であった。しかし、タンパク質が関与する様々な反応は通常の分子同様、電子状態が重要な役割を担っている。そのため、今後の計算機的能力向上を見越して、タンパク質全体を考慮に入れた量子化学に基づく解析手段を整備する必要がある。

当グループでは、アミノ酸と金属イオンで同程度の定量性を持ち、タンパク質全体を分子として取り扱うことができる量子化学計算手法として密度汎関数法に注目し、プログラム ProteinDF を開発してきた。これを用いて 104 残基の金属タンパク質シトクロム *c* の全電子波動関数計算に初めて成功した実績がある[1]。現在、この ProteinDF をベースにして、タンパク質の精密なシミュレーションが実行できる量子化学計算システムを開発している[2]。ポストゲノム時代のタンパク質の基礎ならびに応用研究に必要な機能を追加・拡張し、基盤を整備し、これを汎用レベルにまで完成させることが目標である。

本発表では、現在開発中のシステムについて紹介する。

【ProteinDF を基盤としたタンパク質量子化学計算システム[2]】

当グループは ProteinDF をベースに、1,000 残基規模の超大規模密度汎関数計算や、数十残基のタンパク質の精密な分子動力学計算が実行できるシステムの開発を目指している。これらのシミュレーション達成をサポートする機能の開発にも力を注ぎ、計算結果のデータベースも構築している。

本システムは 5 つのサブシステムから構成されている (図 1)。

(1) プロテイン・エディタ：本システムの実行・制御・解析に渡る全機能を統括する環境。以下の、2～5 の項目を統合する。グラフィカルなエディタ機能、タンパク質構造に有用な大規模分子グラフィックス、およびそのグラフィカル・ユーザ・インターフェースで構成した。様々なタ

イプのシミュレーションにおいて、ユーザにストレスを与えないように、共通の操作性、統一性のある表現をもって統括する。

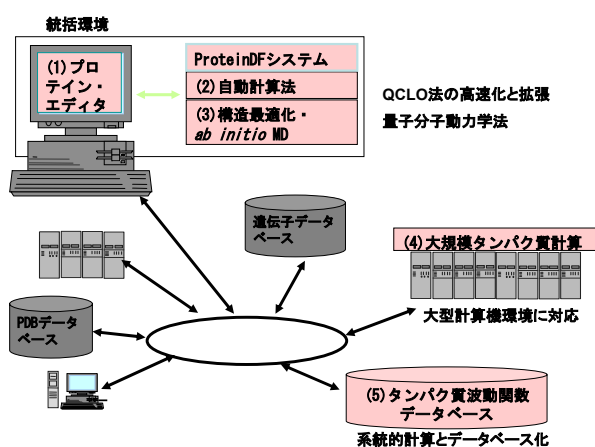


図 1 : ProteinDF を基盤としたタンパク質量子化学計算システム概念図

(2) 自動計算法：タンパク質のシミュレーションをほぼ自動的に達成できる方法として、擬カノニカル局在化軌道（QCLO）法を提案し[3]、本システムに組み込んだ。QCLO 計算の効率良い並列処理による高速化や、QCLO の性質を利用した溶媒分子の取り扱い、（複数の）活性中心を持つ複雑な電子状態を計算する機能も開発している。

(3) 構造最適化・*ab initio* MD：X 線構造解析や中性子散乱、多次元 NMR などの実験で得られた構造、およびホモロジーモデリング、古典的な分子動力学法などで決定されたタンパク質の立体構造をもとに、タンパク質全体あるいは活性中心近傍における構造の最適化を ProteinDF で行う方法を開発している。同様に、時間発展のシミュレーションも構築する。

(4) 大規模タンパク質計算：これまでの研究から、100,000 軌道のカノニカル分子軌道計算が倍精度演算限界であると推定した。大型計算機を使用して、このような計算が実行できるプログラムの開発を目指している。これは *valence double* タイプの基底関数で 1,000 残基規模のタンパク質に相当し、機能性に富んだ多くのタンパク質が計算対象に含まれることになる。

(5) タンパク質波動関数データベース：タンパク質の代表的な構造単位や、あるタンパク質に対して一連の遺伝子工学的な操作がなされた構造を選出し、これらの全電子計算や構造最適化計算を本システムによって系統的に実行している。得られたデータは、収集してデータベースとして公開する予定である。

それぞれのサブシステムについての詳細は本討論会にて別途報告するので、ご参考頂きたい。本研究は文部科学省 IT プログラム「戦略的基盤ソフトウェアの開発」において実施された。

【参考文献】

- [1] Sato, F. et al., *Int. J. Quant. Chem.* **63** (1997) 245-256; Sato, F. et al, *Chem. Phys. Lett.* **341** (2001) 645-651.
- [2] 佐藤, 生産研究, **55** (2003) 245-253.
- [3] Kashiwagi, H. et al, *Mol. Phys.* **101** (2003) 81-86.