

4E03 タンパク質のための密度汎関数法プログラム ProteinDF システムの開発

(東大生産研¹・アドバンスソフト²) 佐藤文俊¹, 井原直樹¹, 上野哲哉¹, 田原才静¹, 恒川直樹¹, 西野典子¹, 西村康幸¹, 平野敏行¹, 吉廣保¹, 稲葉亨², 小池聡², 西村民男², 新田仁², 西川宜孝², 小池秀耀², 柏木浩^{1,2}

【序】当グループではアミノ酸残基とヘテロ分子で同程度の定量性を持ち、タンパク質をありのまま扱う量子化学計算による解析手段として密度汎関数 (DF) 法プログラム ProteinDF を開発し[1]、現在文科省 IT プログラム「戦略的基盤ソフトウェアの開発」プロジェクトでこれを発展させている[2]。初めてタンパク質の全電子計算を行った当時は計算時間も桁違いで DF 計算の収束も困難を極めたが[3]、3年の間にまったく実用的な時間で、それほど試行錯誤することなく達成できるまでに成長した。本シンポジウムではプロジェクトの全体像ならびに生命科学と計算化学への取り組みについて、研究成果と将来展望を交えて議論する。

【プロジェクトの全体像】コスト高なタンパク質量子化学計算も、まもなく誰でも簡単に実行できる時代が到来することは明らかである。これまで古典論による解析が主であったタンパク質の研究に一石を投じるであろう。

このような時代に先駆けて、ソフトウェアを整備することは急務の課題である。当グループでは ProteinDF[3]と分子軌道 (MO) 計算の収束を大幅に改善する擬カノニカル局在化軌道 QCLO[4]をベースに、密度汎関数法によるタンパク質の全電子計算や分子動力学 (MD) 計算が行える統合ソフトウェアを開発し、今年度タンパク質のための量子化学計算システム(図1)として公開する予定である。

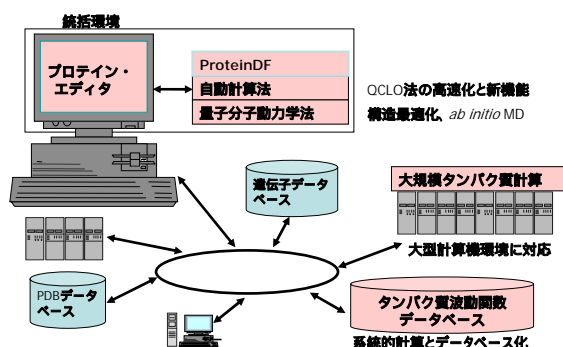


図1 ProteinDFを基盤としたタンパク質量子化学計算システムの概念図

【研究成果と将来展望】基盤となる ProteinDF や QCLO の能力強化と、連携する MD パッケージ ProteinMD、統括環境 ProteinEditor の開発は順調に進んでいる。3つの成果を挙げる。

1. タンパク質 DF 全電子計算のチャンピオンデータの更新[5]

スプリットバレンス基底関数系で、306 残基の対称性なしのインスリン 6 量体 (4716 原子、18552 電子、26766 軌道) の全電子計算を達成した。計算は 1.3GHz Itanium2 の 32CPU (理論ピーク性能 128GFlops) を使用し、35 回の SCF 計算で収束。1 回の SCF は平均 12 時間であった。この計算はこれまでの記録[3]を軌道数で 3 倍破る世界最大規模の分子軌道計算である。ちなみに、102 残基のインスリン 2 量体の計算ならば試行錯誤無しで同システムを用いて収束まで 1 日である。

2. タンパク質構造最適化の実現[6]

ProteinDF と ProteinMD を連携して、*ab initio* MD・構造最適化が実現できるようになっ

た。ミニマルベースであるがインスリン単量体 (2490 軌道) の *ab initio* 構造最適化が達成できる見込みである。このサイズが可能となれば、部分構造最適化を使用することにより、タンパク質全電子状態を考慮に入れながら、活性中心と基質の構造最適化計算を、その周りのアミノ酸残基を含めて実行するに十分である。

3. 自動計算支援に特化した統括環境の開発[7]

ProteinEditor は ProteinDF システムの実行・制御・解析に渡る全機能を統括する環境を用意している。シミュレーション編集機能、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 (OpenGL) およびその GUI (Windows 対応) で構成されている。PC 上で 10 万原子のグラフィックスに耐えうる高速分子構造・物理量表示機能はもとより、より安全なシミュレーション達成をサポートする機能の開発が進められている。

このような成果を見てもわかるとおり、タンパク質の電子状態計算が実用化の域に突入しつつある。今後は機能や生命現象の基礎過程解明といった研究のみならず、産業界においても医薬品、触媒、遺伝子治療、遺伝子改変、環境有害物質の解析等に有用なツールへと育てたい。

例えば、長期的な糖尿病の治療にはインスリン製剤の注射による強化インスリン法が導入されている。インスリンは自己組織化の親和力が強く 6 量体で安定に存在する。しかし、作用するためには単量体に解離する必要があり、この過程が律速となっている。最近の遺伝子工学および医学製造技術の発展により、自己組織化能力の弱い速効型インスリンアナログ製剤が登場しているが、従来の古典的方法と比較して正確な物理量を与える量子化学計算を使用すればさらに効率の良い製剤が設計できるかもしれない。実際、当然ながら 1 や 2 の計算結果は古典法と有意に異なる (データは示さない)。このように、ProteinDF システムは製薬設計を新たなステージへと誘うだろう。

また、タンパク質は高効率・高性能の機能素子である。最近フラグメント MO 法の利点を活かした摂動論 (MP 法) が登場し[8]、ProteinDF/QCLO においても DFT-CI 法によるタンパク質電子遷移・励起状態計算開発が現実的になってきた。将来、ヘムタンパク質や光合成反応中心タンパク質などの機能性タンパク質の解析を通して、電子素子、光学素子としての新素材開発に使用される可能性もある。

【参考文献】

- [1] 柏木浩, 佐藤文俊, 吉廣保, 稲葉亨, 西川宜孝, 小池聡; “タンパク質量子化学計算 - ProteinDF の夢と実現 -”, 柏木浩, 佐藤文俊監修, アドバンスソフト (2004), ISBN4-9902143-0-7.
- [2] 戦略的基盤ソフトウェアの開発, <http://www.fsis.iis.u-tokyo.ac.jp>.
- [3] F.Sato, T.Yoshihiro, M.Era, H.Kashiwagi, Chem.Phys.Lett. 341 (2001) 645.
- [4] H.Kashiwagi, H.Iwai, K.Tokieda, M.Era, T.Sumita, T.Yoshihiro, F.Sato, Mol.Phys. 101 (2003) 81.
- [5] 稲葉亨, 佐藤文俊, 柏木浩, 分子構造総合討論会, 4P126 (2004).
- [6] 恒川直樹, 井原直樹, 稲葉亨, 佐藤文俊, 分子構造総合討論会, 1C15 (2004).
- [7] 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).
- [8] Y.Mochizuki, T.Nakano, S.Koikegami, S.Tanimori, Y.Abe, U.Nagashima, K.Kitaura, Theor.Chem. Acc. in press.