

## 4E04 非経験的フラグメント分子軌道法に基づいた タンパク質 - 化学物質相互作用解析システム BioStation の開発

(国立衛研<sup>1</sup>・アドバンスソフト<sup>2</sup>・産総研<sup>3</sup>・東大生研<sup>4</sup>)

中野達也<sup>1</sup>, 谷森泰一郎<sup>2</sup>, 佐藤智之<sup>2</sup>, 福澤薫<sup>2</sup>, 小谷野和郎<sup>2</sup>, 北浦和夫<sup>3</sup>,  
望月祐志<sup>2</sup>, 小池上繁<sup>2</sup>, 中田琴子<sup>1</sup>, 愛澤昌宏<sup>4</sup>, 甘利真司<sup>4</sup>, 張軍衛<sup>4</sup>,  
岩澤義郎<sup>2</sup>, 山口貴史<sup>2</sup>, 雨宮克樹<sup>2</sup>, 加藤昭史<sup>2</sup>

### 【はじめに】

北浦らによって開発された Fragment Molecular Orbital (FMO)法[1-7]は、分子をフラグメントに分割し、フラグメントと全てのフラグメントペアの計算から、分子全体を計算する方法である。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」プロジェクトのタンパク質 - 化学物質相互作用解析グループでは、FMO 法を中核に分子間相互作用解析システム BioStation の開発を行っている。現在 ab initio FMO 法プログラム ABINIT-MP では、数百残基のタンパク質の FMO-MP2 計算が可能になっている[7]。講演では、ABINIT-MP を中心に BioStation について紹介したい。

### 【BioStation の概要】

ゲノムの解析が急速に進展している現在、ゲノム情報を有効に活用し、医薬品の開発等に結びつけることは極めて重要な課題である。これまで DNA やタンパク質といった生体高分子の機能を分子計算で解析するには、分子を構成する原子の間に働く力を古典的なポテンシャル関数（力場）で近似した、分子力場法や分子動力学法が用いられてきた。しかしながら分子間の相互作用は古典的力場関数では精度よく記述できない場合が多く、第一原理（量子力学）に基づいた巨大分子計算手法の実現が待たれていた。

本プロジェクトの目的は、タンパク質 - 化学物質間の相互作用エネルギーを高精度で予測することにより、医薬品等の効率的な分子設計を可能にすることである。そのために量子論に基づいた、タンパク質（受容体タンパク質等）と化学物質（リガンド分子）との分子間相互作用を in silico で解析するシステムを開発している。

開発中のタンパク質 - 化学物質相互作用解析システム BioStation は図 1 に示すように次の 4 つのサブシステムから構成される。

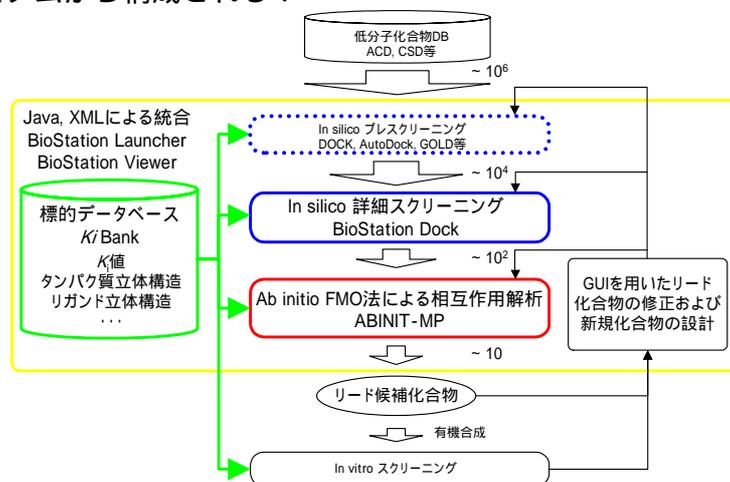


図 1 タンパク質 - 化学物質相互作用解析システム BioStation 概念図。

#### 1) In silico 詳細スクリーニング (BioStation Dock)

電荷平衡法に基づいた可変電荷力場(VCF)及びレプリカ交換法を用いた in silico スクリーニングシステム .水素原子付加・電荷割当て機能 ,タンパク質活性サイト予測機能を持ち , ab initio FMO 法による相互作用解析のための初期座標を与える .

#### 2) 非経験的フラグメント分子軌道法による相互作用解析 (ABINIT-MP)

Ab initio FMO 法に基づいた受容体 - リガンド分子間の結合エネルギーの予測および相互作用解析を行う .現在 ,数百残基のタンパク質の FMO-MP2 法による相互作用解析が ,dual Xeon 3.06GHz × 32 nodes (1000Base-T)クラスの PC クラスタを用いて半日 ~ 数日で可能 .

#### 3) 標的データベース (K/Bank)

医薬品を中心としたリガンド分子 , 及びリガンド分子の標的となる生体分子 ( 受容体タンパク質等 ) の情報に関する統合データベース[8] .タンパク質と化学物質の結合親和性の実験値(Ki 値)を文献から収集・入力 . 2004 年 7 月時点で、核内受容体、膜受容体、酵素等 154 種類について 7,600 以上の結合親和性情報を公開 (<http://kibank.iis.u-tokyo.ac.jp/>) .

#### 4) Java による可視化と統合 (BioStation Launcher 及び BioStation Viewer)

Java , Java3D 及び XML を用いた , 入力データの作成 , 計算結果の可視化および解析のための統合環境 .

これらのソフトウェアは , 「戦略的基盤ソフトウェアの開発」プロジェクトのホームページ (<http://www.fsis.iis.u-tokyo.ac.jp/>) から無料でダウンロードできる .

#### 【謝辞】

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」, 科学技術振興事業団計算科学技術活用型特定研究開発推進事業「DNA - ナノ領域ダイナミクスの第一原理解析」及び医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 タンパク質科学研究による疾病対策・創薬等推進事業「タンパク質科学による創薬研究」の支援を受けた .

#### 【参考文献】

- [1] K. Kitaura et al., Chem. Phys. Lett. **312**, 319-324 (1999); K. Kitaura et al., Chem. Phys. Lett. **313**, 701-706 (1999); K. Kitaura et al., Chem. Phys. Lett. **336**, 163-170 (2001).
- [2] T. Nakano et al., T. Kaminuma, Chem. Phys. Lett. **318**, 614-618 (2000); T. Nakano et al., Chem. Phys. Lett. **351**, 475-480 (2002).
- [3] Y. Inadomi et al., Chem. Phys. Lett. **364**, 139-143 (2002).
- [4] K. Fukuzawa et al., Pure Appl. Chem. **75**, 2405-2410 (2003).
- [5] Y. Komeiji et al., Chem. Phys. Lett. **372**, 342-347 (2003); Y. Komeiji, Y. Inadomi, T. Nakano, Comput. Biol. Chem. **28**, 155-161 (2004).
- [6] D. G. Fedorov, K. Kitaura, J. Chem. Phys. **120**, 6832-6840 (2004); D. G. Fedorov, K. Kitaura, Chem. Phys. Lett. **389**, 129-134(2004); D. G. Fedorov et al., J. Comput. Chem. **25**, 872-880 (2004).
- [7] Y. Mochizuki et al., Theor. Chem. Acc., in press.; Y. Mochizuki et al., submitted for publication.; 望月祐志 他, 分子構造総合討論会 2004, 4P128.
- [8] 愛澤昌宏 他, 薬学雑誌, in press.