

密度汎関数法プログラム ProteinDF による タンパク質の量子計算

(東大計算科学技術連携研究セ[†]、アドバンスソフト[‡])

○ 佐藤文俊^{*†}、井原直樹[†]、上野哲哉[†]、田原才静[†]、
恒川直樹[†]、西野典子[†]、西村康幸[†]、平野敏行[†]、
吉廣保[†]、稲葉亨[‡]、小池聡[‡]、西村民男[‡]、
新田仁[‡]、西川宜孝[‡]、小池秀耀[‡]、柏木浩^{†‡}

1. はじめに

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、タンパク質全体をありのまま扱うことができる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 を開発した[1]。現在、これを基に文科省 IT プログラム「戦略的基盤ソフトウェアの開発」プロジェクトで機能性能を拡張し、ProteinDF システムとして発展させている[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。

本発表ではいくつかの開発・計算例を交えて、システムの全体像と将来展望について議論する。

2. ProteinDF システム

不可能といわれたタンパク質量子化学計算が達成され、現在次のステップであるコストが高い、シミュレーションが困難といった具体的な難点を克服する方法が報告されるようになってきた。これまでの一般化学分子における量子化学計算の発展と照らし合わせれば、まもなく誰でも簡単にタンパク質の量子化学計算が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理論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 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。

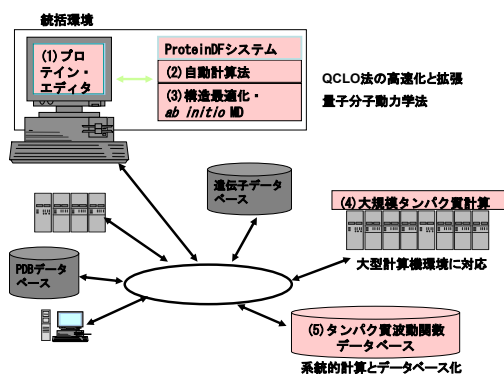


図 1 ProteinDF を基にした
タンパク質量子化学計算システム概念図

3. 開発・計算例

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、統合環境 ProteinEditor の開発は順調に進んでいる。3つの成果を挙げる。

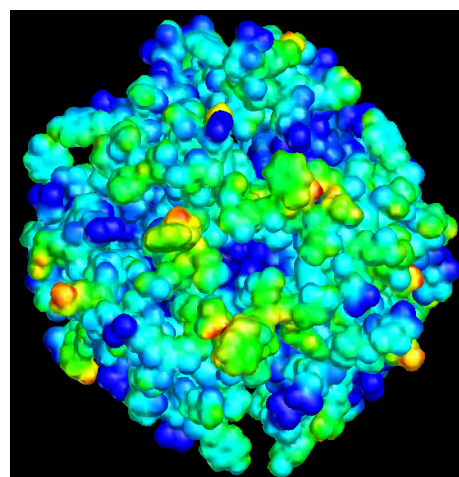


図 2 全電子計算によって求めた
インスリン 6 量体の静電ポテンシャル

3.1 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 (図 2)。計算は Altix3700 1.3GHz Itanium2 の 32CPU (理論ピーク性能 166.4GFlops) 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。

3.2 タンパク質構造最適化の実行

ProteinDF と ProteinMD を連携して、*ab initio* MD・構造最適化が実行できるようになった。上記の環境で、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* 局所構造最適化が十分達成できる見込みである。このサイズが可能となれば、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部分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。

3.3 統括環境の開発

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 (図 3)。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、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。

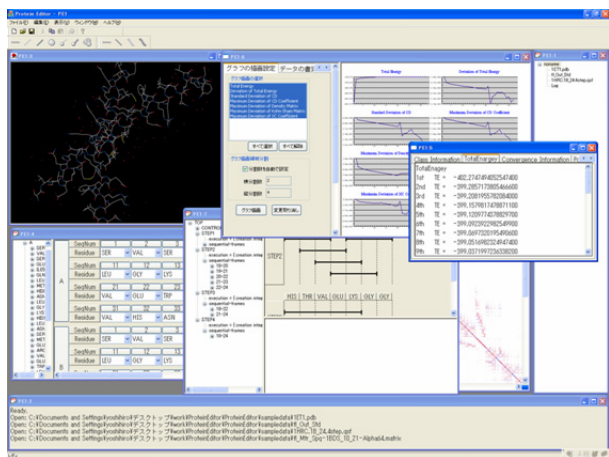


図 3 開発中の ProteinEditor の 1 ショット
分子グラフィックス、シナリオエディタ、
マトリクスビューワーなどで構成

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る、この過程が薬効の律速となっている。最近の遺伝子工学や医学製造技術の発展により、自己組織化能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。

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ポストハートリーフォック計算 (MP2 法) が登場した[6]。DF 法においても、精度の高い交換相関汎関数が提案されつつあり[7]、ProteinDF/QCLO/CI 法によるタンパク質電子遷移・励起状態計算法の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だろう。

4. 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」プロジェクトにおいて実施された。

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] <http://www.fsis.iis.u-tokyo.ac.jp>.
- [3] F. Sato, T. Yoshihiro, M. Era, H. Kashiwagi, Chem. Phys. Lett., 341, 645-651 (2001).
- [4] H. Kashiwagi, H. Iwai, K. Tokieda, M. Era, T. Sumita, T. Yoshihiro, F. Sato, Mol. Phys., 101, 81-86 (2003).
- [5] T. Inaba, F. Sato, SC2004. in press.
- [6] Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Koikegami, S. Tanimori, Y. Abe, U. Nagashima, K. Kitaura, Theor. Chem. Acc.. in press.
- [7] M. Kamiya, T. Tsuneda, K. Hirao, J. Chem. Phys., 117, 6010-6015 (2002).