

分類 非経験的分子軌道法プログラム、ドッキング・プログラム、分子モデリング、データベース

キーワード *ab initio* FMO 法、レプリカ交換法、XUFF、タンパク質、3D 分子構造表示、データベース、リガンド、結合実験

開発者 中野達也、原田隆範、阿部行伸、山口貴吏、小池上繁 (ABINIT-MP)
佐藤智之、福澤 薫、大河内郁雄、青木孝造 (BioStation Dock)

中田琴子、岩澤義郎、愛澤昌宏、甘利真司、小野寺賢司、張 軍衛 (KiBank)
加藤昭史 (BioStation Viewer)、山口貴吏、雨宮克樹、谷森奏一郎 (LAUNCHER)

作成年月 2004年3月

コード名 ABINIT-MP, BioStation Dock, KiBank, BioStation Viewer, BioStation Launcher

使用言語 Fortran90, MPI (ABINIT-MP)/C++ (BioStation Dock)

Java, Java3D (BioStation Launcher, BioStation Viewer)

PostgreSQL, Jakarta Tomcat, Java, JavaScript (KiBank)

タンパク質—化学物質相互作用解析システム「BioStation」

このシステムは、タンパク質と化学物質との相互作用を第一原理計算に基づいて解析し、効率的なリード化合物探索を行うことを目指している。非経験的フラグメント分子軌道(*ab initio* Fragment Molecular Orbital)法を用いた分子間相互作用解析プログラム ABINIT-MP、その計算結果を可視化し解析する BioStation Viewer (以下 Viewer) を中心に、コンピュータ上で低分子化合物の詳細なスクリーニングを行う BioStation Dock (以下 BS Dock)、医薬品などの開発の標的となるタンパク質や低分子化合物のデータを収集した標的データベース KiBank、これらを統合する BioStation Launcher (以下 Launcher) からなるシステムである。ABINIT-MP、Viewer、BS Dock、Launcher についてソースコード、技術資料、計算用サンプルデータを公開する。また、自由に検索することができるよう、KiBank インターネット上で公開する。

コード配布元およびデータベース URL (3072) の FMO-MP2/6-31G 計算 (総基底数13312個) は
<http://www.fsis.iis.u-tokyo.ac.jp/result/software/> (ABINIT-MP, Viewer, BS Dock, Launcher)

<http://kibank.iis.u-tokyo.ac.jp/> (KiBank)

コード概要

○ *In silico* 詳細スクリーニングシステム BioStation Dock (BS Dock) [1]

BioStation Dock は、タンパク質とリガンド分子とのドッキングを行い、結合状態を探索するプログラムである。同時に、後述する ABINIT-MP に入力する分子複合体の三次元構造を生成することを目的としている。

結合状態探索アルゴリズムにはレプリカ交換法[2] を用いている。分子の並行移動および側鎖の単結合周りの回転によるエネルギー変化、レプリカ間の温度差を考慮し、低エネルギーの結合状態を探索する。しばしば結合状態探索で利用される simulated annealing 法では温度のスケジューリングが問題となるが、レプリカ交換法ではこれを自動化できる。また、BS Dock では分子間相互作用力場として Extended Universal Force Field (XUFF) を用いている。この方法は原子の電荷を決定するために修正電荷平衡 (Modified QEq) 法[3]、van der Waals 相互作用のために Buckingham ポテンシャルを用いる。

このほかに、水素原予付加、タンパク質の結合サイト予測、ドッキングの初期配置生成などの補助プログラムが付属する。

○ *ab initio* FMO 法分子間相互作用解析プログラム ABINIT-MP

ABINIT-MP は解析システムの中心となるプログラムである。このプログラムは *ab initio* FMO 法[4]に基づいて、タンパク質、DNA、リガンド分子の複合体の相互作用解析を、残基単位で実行できるプログラムであり、高精度な計算を高速に実行できる。

タンパク質の立体構造形成において重要な van der Waals 相互作用を精度よく計算するためには電子相関を考慮することが必須であるが、最も簡便な電子相関の計算方法である MP2 法でも計算量が分子の大きさの 5 乗に比例するため、タンパク質のような巨大分子系の MP2 計算を行うことは極めて困難であった。そこで非経験的フラグメント分子軌道法プログラム ABINIT-MP に FMO 近似に基づいた MP2 (FMO-MP2) 法を組み、高速に MP2 による補正が行えるプログラムを開発した[5]。これにより、単純な FMO 法よりもエネルギーや電子密度分布を改善できる。

ABINIT-MP はパソコンから PC クラスタや並列スーパーコンピュータまでの幅広い計算環境に対応しているので、分子のサイズに合わせて計算機を選択できる。

○ 標的データベース KiBank

KiBank[6] 医薬品開発の標的となるタンパク質と低分子化合物の基礎データおよびこれらの結合実験データを収集したデータベースである。標的タンパク 20 種、低分子化合物物質 2000 種、結合実験データ 5000 件以上が登録されている。KiBank は Web ブラウザを通して自由に検索できるように公開されている。

図 1 は親和性データの検索結果画面で、結合親和性を表す K_i 値と実験条件、参照文献が、結合親和性が高い (K_i 値が小さ

| Compound | Molecule | Species | Age or Stage | Sex | Dose | Method | Tracer | Radiolabel | pH | Temp | Blending Affinity Data | |
|----------|----------|---------|--------------|-----|------|--------|--------|------------|----|------|------------------------|---------------|
| | | | | | | | | | | | Antigenic Receptor | Non-Antigenic |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 |
| 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |

図 1 KiBank の検索結果

い) 順に表示されている。また、関連するタンパク質や低分子化合物の基礎データや立体構造を参照することができる。タンパク質については、外部のデータベース（10種）も参照できるようにリンクが張られている。

○解析ツール BioStation Viewer

BioStation Viewer は、ABINIT-MP の計算結果の解析および可視化を行うプログラムである。Java 2 および Java3D で開発しているため、幅広いハードウェア上で使用できる。分子のモデル表示、ABINIT-MP

による計算結果の表示機能（等電子密度面、静電ポテンシャル、分子軌道、分子周囲の電場）の機能を備えている。また、ABINIT-MP の入力ファイル作成、簡易な分子編集（タンパク質の水素原子付加、不要原子の削除）も行うことができる。図 2 は Viewer の画面構成を示している。上部にはメニューがあり、これらを通して Viewer を細かく操作することができる。左側には、表示される分子が階層的に表示される。左の領域は分子の構造モデルや可視化された ABINIT-MP の計算結果が表示される。下部は Viewer からのメッセージが表示される。

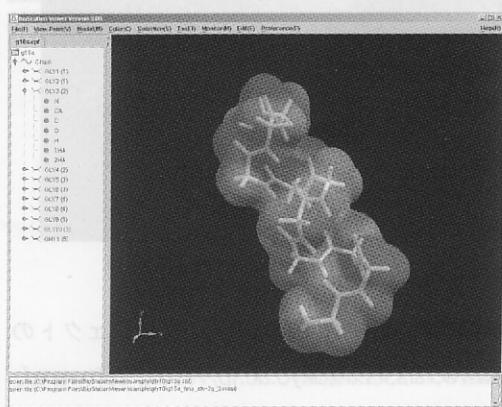


図 2 BioStation Viewer の画面構成

○統合システム BioStation Launcher

統合システム BioStation Launcher（以下 Launcher）は上記のサブシステムを統合し、ユーザに統一的に利用できる環境を提供する。スクリーニングの際に必要なデータの管理などの機能を実現する。Java2で開発されているため、PC やワークステーションなどの幅広い計算機で動作する。

図 3 は Launcher の画面である。上段はプルダウンメニュー、下段はよく使われるサブシステムの機能を直接呼び出すツールボタンである。計算前に必要な処理（水素原子の付加、電荷付加、タンパク質の結合サイト予測）、プレスクリーニング（外部のドッキングシステムを利用）、詳細スクリーニング、ABINIT-MP の GUI、BioStation Viewer の起動、KiBank への接続などの機能がある。

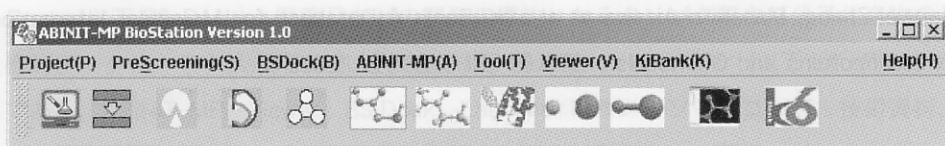


図 3 統合システム BioStation Launcher の起動画面

計算例

1024個の水分子のクラスタ（総原子数3072）の FMO-MP2/6-31G 計算（総基底数13312）を、dual Xeon 3.06GHz×30ノード（プロセッサ当たりのメモリ2G、ノード間ネットワーク1000BASE-T）の PC クラスターを用いて約400秒で計算することを可能である（図 5 参照）。また同じ計算環境を用い、リゾチーム（約

120残基のタンパク質、総原子数2036) の FMO-MP2/6-31G 計算 (総基底数11420) を約12時間で行った (図 6 参照)。これらの計算スピードは世界でも最高レベルであり、計算精度も十分である。

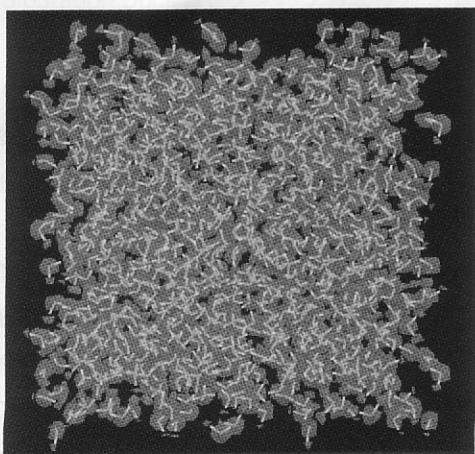


図4 水分子クラスタのFMO-MP2法計算

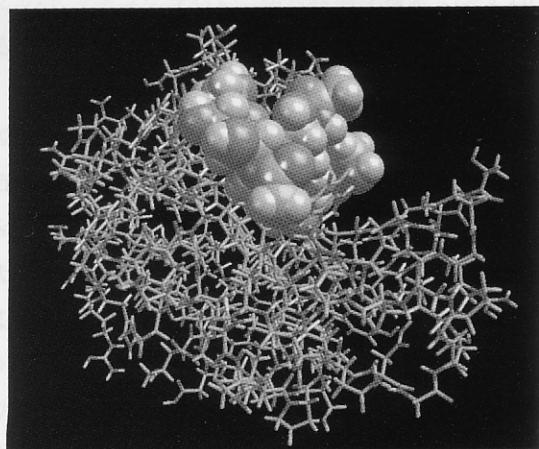


図5 リゾチームのFMO-MP2法計算

これらのソフトウェアは文部科学省ITプログラム「戦略的基盤ソフトウェアの開発」プロジェクトのもとで開発された。本プロジェクトのWebページ (<http://www.fsis.iis.u-tokyo.ac.jp/result/software/>, *KiBank*のみ <http://kibank.iis.u-tokyo.ac.jp/>) より2004年6月下旬に公開される予定である。

参考論文

- [1] 佐藤智之、大河内郁雄、他6名 ; “*In silico* リガンド探索システム BioStation Dock の開発”、第4回 CBI 学会大会
- [2] 小西健三、瀧 和男、木村宏一 ; 情報処理学会論文誌、36、797 (1995).
- [3] T. Nakano, T. Kaminuma, M. Uebayasi and Y. Nakata ; J. Chem-Bio Info., J. 1 35-40 (2001).
- [4] T. Nakano, T. Kaminuma et al. ; Chem. Phys. Lett., 318, 614 (2000).
- [5] 望月祐志、中野達也、他5名 ; “非経験的フラグメント分子軌道法に基づいたMP2法によるタンパク質電子状態計算プログラムの開発”、2004年ハイパフォーマンスコンピューティングと計算科学シンポジウム (HPCS2004)
- [6] Junwei Zhang, Masahiro Aizawa et al. ; “Ki Bank: A Database for Molecular Interaction Analysis between Proteins and Chemicals”、第4回CBI学会大会 (2003年)