

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	<i>ab initio</i> 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、小川哲司、谷森奏一郎 (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 (BioStation Launcher)
作成年月	2004年10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, Jakarata 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) 法とその拡張計算法を実装した 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、KiBank を自由に検索することができるように、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

[http://www.fsis.iis.u-tokyo.ac.jp/result/software/\(ABINIT-MP, Viewer, BS Dock, Launcher\)](http://www.fsis.iis.u-tokyo.ac.jp/result/software/(ABINIT-MP, Viewer, BS Dock, Launcher))

[http://kibank.iis.u-tokyo.ac.jp/\(KiBank\)](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

BioStation Dock [1] 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。分子の並進・回転と側鎖の回転によるエネルギー変化および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。simulated annealing 法で問題となる温度のスケジューリングが、レプリカ交換法では自動化できる。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、水素原子付加、タンパク質の結合サイト予測、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核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、低分子化合物および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水素結合や 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。そのため、電子相関を扱う MP2法 (2次摂動) を取り入れた FMO-MP2法 [5, 6] を開発した。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。また、励起状態を計算できるようにするため配置間相互作用法の1種である CIS 法を取り入れた FMO-CIS 法 [6] を開発した。これらの計算法の特徴は、従来の FMO 法の良さである高速性を損なわずに高精度計算を行うことができる点である。

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

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 [7, 8]。2004年11月現在、標的タンパク40種および低分子化合物約3200種の最適化された立体構造、結合実験データ約8600件が登録されている。KiBank は Web ブラウザー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、参考文献が、親和性の高い (K_i

Chemical	Ki Value	Species (Age)	Sex	Tissue	Method	Source	
11111	0.01 nM	rat (adult)	male	liver	displacement of [3H]R1881	302222	
1234567890	0.28 nM	rat (Sprague-Dawley)	230 grams	male	prostate	displacement of 1.0 nM [3H]mestranolone	10 add T04 7.2 833828
1234567890	0.28 nM	rat (Sprague-Dawley)	230 grams	male	ventral prostate	displacement of [3H]mestranolone	10 add T04 7.4 1233588
1234567890	0.3 nM	rat (Sprague-Dawley)	230 grams	male	prostate	displacement of 1.0 nM [3H]mestranolone	10 add T04 7.2 833828
1234567890	0.3 nM	human	human breast cancer (MCF-7)	liver	displacement of [3H]R1881	10 add T04 7.4 893328	
1234567890	0.38 nM	rat (adult)	male	liver	displacement of [3H]R1881	302222	
1234567890	0.73 nM	human	20-75	human	displacement of [3H]R1881	302222	

図1 KiBank の検索結果

値が小さい) 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 (フラグメント間相互作用、電子密度、静電ポテンシャル、分子軌道、分子周囲の電場) 表示機能を備えている。また、ABINIT-MP の入力ファイル作成、GUI による大きなリガンド分子のフラグメント分割、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。

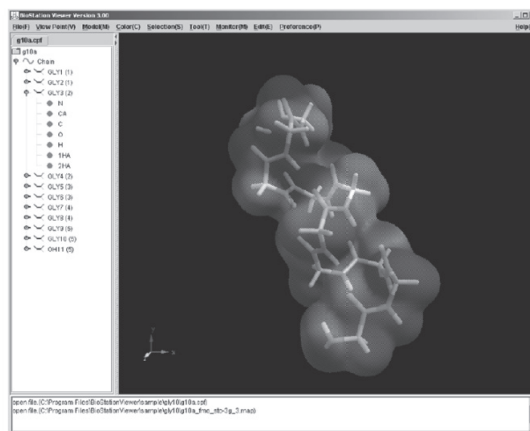


図 2 BioStation Viewer の画面構成

○統合システム BioStation Launcher

統合システム BioStation Launcher (以下 Launcher) は、上記サブシステムを統一的に操作し、スクリーニング時に必要な一括処理向けの GUI を提供する。Java 2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。

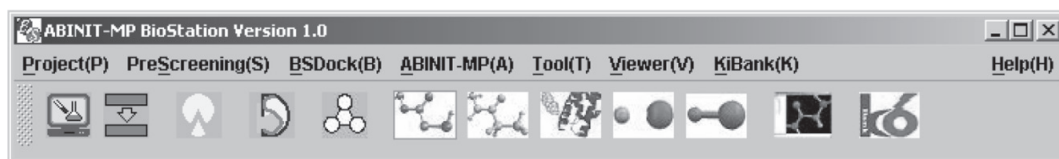


図 3 統合システム BioStation Launcher の起動画面

計算例

biotin とその受容体である streptavidin のドッキング計算を行い、予測された構造と PDB にある結晶構造 (PDBID 1stp) を比較した (図 4 参照)。RMS=1.3Å で予測された構造は良好である。AIDS ウイルスの増殖に必須の HIV-1 プロテアーゼとその阻害剤 lopinavir (総原子数3225、総基底数17423) の計算を行った (図 5 参照)。総合エネルギーは FMO-HF で61kcal/mol、FMO-MP2で135kcal/mol であった。この計算は現在世界最大の規模である。

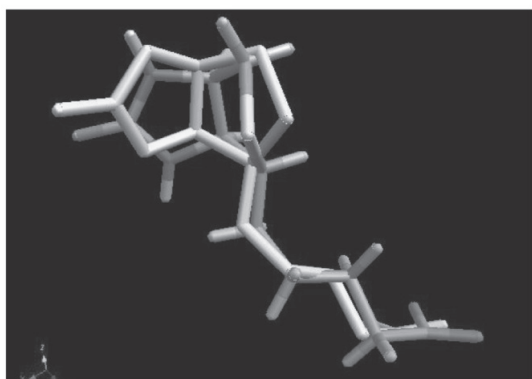


図 4 biotin と streptavidin のドッキング計算

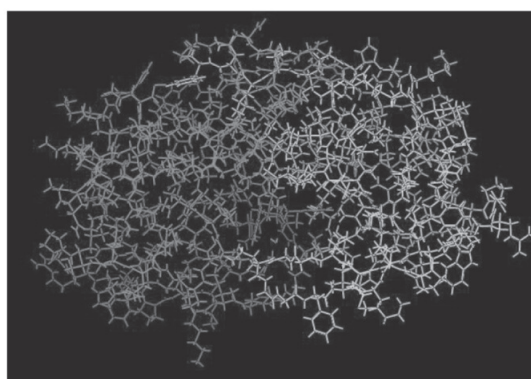


図 5 AIDS 治療薬の解析

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。

参考論文

- [1] 佐藤智之、福澤 薫、他6名；“*In silico* リガンド探索システム BioStation Dock の開発2”、第5回 CBI 学会大会 (2004)。
- [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 (2001)。
- [4] T. Nakano, T. Kaminuma *et al.*；Chem. Phys. Lett., **318**、614 (2000)。
- [5] Yuji Mochizuki¹, Tatsuya Nakano *et al.*；“A parallelized integral-direct second-order Møller-Plesset perturbation theory method with a fragment molecular orbital scheme”, Theor Chem Acc (2004), in press
- [6] Y. Mochizuki, S. Koikegami, T. Nakano, S. Amari, K. Kitaura；Chem. Phys. Lett. **396**, 473 (2004)。
- [7] 愛澤昌宏、小野寺賢司、他5名；薬学雑誌、**124**、621 (2004)。
- [8] Junwei Zhang, Masahiro Aizawa, *et al.*；“Ki Bank: A Database for Computing of the Molecular Interaction between Proteins and Chemicals”, The 1st Pacific-Rim International Conference on Protein Science, Pacific Yokohama, Yokohama, 14-18 April (2004)