



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、望月祐志、小池上繁、山口貴史、阿部行伸 (ABINIT-MP)、佐藤智之、福澤 薫、小川哲司、谷森奏一郎、青木孝造、大河内郁雄 (BioStation Dock)、中田琴子、愛澤昌宏、甘利真司、張 軍衛、岩澤義郎、小野寺賢司 (K/Bank)、加藤昭史 (BioStation Viewer)、山口貴史、雨宮克樹 (BioStation Launcher)
作成年月	2005 年 6 月
コード名	ABINIT-MP、BioStation Dock、K/Bank、BioStation Viewer、BioStation Launcher
使用言語	Fortran90、MPI (ABINIT-MP)/C++ (BioStation Dock) Java、Java 3D (BioStation Launcher、BioStation Viewer) PostgreSQL、Jakarta Tomcat、Java、JavaScript (K/Bank)

### タンパク質-化学物質相互作用解析システム BioStation

タンパク質-化学物質相互作用解析システム BioStation 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、効率的な化合物探索や分子設計を可能にすることを目標に開発を行っているシステムである。非経験的フラグメント分子軌道 (*ab initio* Fragment Molecular Orbital) 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、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データベース K/Bank、これらを統合する BioStation Launcher (以下 Launcher) から構成される。最新版の 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。K/Bank については利用者が自由に検索することができるように、web データベースとして公開している。

### 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://kibank.iis.u-tokyo.ac.jp/> (K/Bank)

## ソフトウェアの概要

○ *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結合状態を探索するプログラムと、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群で構成されるシステムである。

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・回転と単結合周り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、安定な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解析用の力場として eXtended Universal Force Field (XUFF) を用いている。XUFF は原子の電荷を決定するために、分子の変形による電荷分布の変化を考慮した修正電荷平衡 (Modified QEq) 法[3]を採用している点に特徴がある。

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

ABINIT-MP は解析システムを中心となるプログラムである。このプログラムは *ab initio* FMO 法に基づいて、タンパク質、DNA、低分子化合物及びそれらの複合体の相互作用をフラグメント単位で解析でき、数百残基のタンパク質の電子状態計算を PC クラスタで可能にしている[4]。

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、FSIS プロジェクトの統合プラットフォームグループと共同で、電子相関を扱う MP2 (Moller-Plesser 摂動) 法を取り入れた FMO-MP2 法[5、6]を開発した。これにより、FMO-HF (Hartree-Fock) 法のエネルギーや電子密度分布を改善することができる。FMO-MP2 法により、FMO-HF 法の 3~5 倍の計算時間で、数百残基のタンパク質について、タンパク質と化学物質の相互作用において重要な疎水性相互作用 (分散力) を計算できるようになったことは、極めて重要な成果である。ABINIT-MP は Fortran90 と MPI を用いて開発されており、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。

## ○ 標的データベース KiBank

KiBank は、コンピュータを用いた医薬品開発を支援するために開発されたデータベースであり、タンパク質と化合物の結合親和性情報を提供するとともに、これらの三次元座標データを提供している [7、8]。KiBank は、2003 年 10 月からインターネット上で一般公開されており、2005 年 5 月 1 日現在、膜及び核内受容体、酵素、トランスポータ、イオンチャネル 93 種類 (サブタイプとして 296 種類) に関する、*K<sub>i</sub>* 値約 11,500 件、タンパク質三次元座標約 50 データ、化合物三次元座標約 3,800 データが登録され



図1 KiBank の検索イメージ

ている (図1)。

#### ○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 [9]。Java 2 および Java 3D 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) の表示機能備えている (図2)。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、簡易分子編集 (タンパク質の水素原子付加、不要原子の削除) を行うことができる。

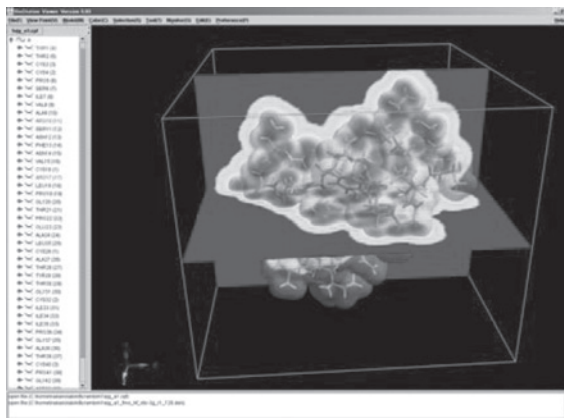


図2 BioStation Viewer のメイン画面 (表示は crambin の FMO-HF/STO-3G 計算による電子密度)

#### ○統合システム BioStation Launcher

統合システム BioStation Launcher は、上述の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 の起動画面である。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。

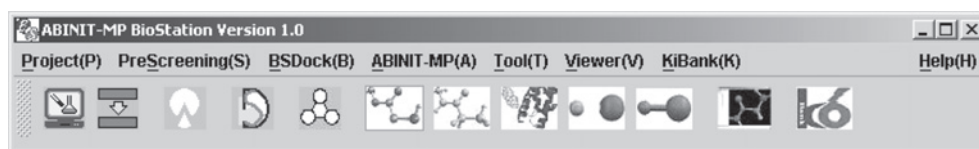


図3 統合システム BioStation Launcher の起動画面

#### 計算例

計算例として、望月らにより行われた HIV-1 プロテアーゼとその阻害剤であるロピナビルの複合体 (図4) の FMO-MP2/6-31G 計算を紹介する [6]。原子総数 3,225、基底総数 17,423 の FMO-MP2 計算が、Dual Xeon (3.06GHz) × 32 ノード、メモリー 2GB/CPU、ネットワーク 1000Base-T という中規模の PC クラスタを用いて、14.3 時間で計算できるようになったことは、タンパク質の立体構造や、阻害剤との相互作用解析において重要な、水素結合や van der Waals 相互作用を考慮する上で極めて重要と考えられる。詳細な解析はこれからであるが、ロピナビルの結合エネルギーが FMO-HF/6-31G 計算では 61kcal/mol に対し、FMO-MP2/6-31G では 135kcal/mol と電子相関を取り入れた効果が大きく現れている。

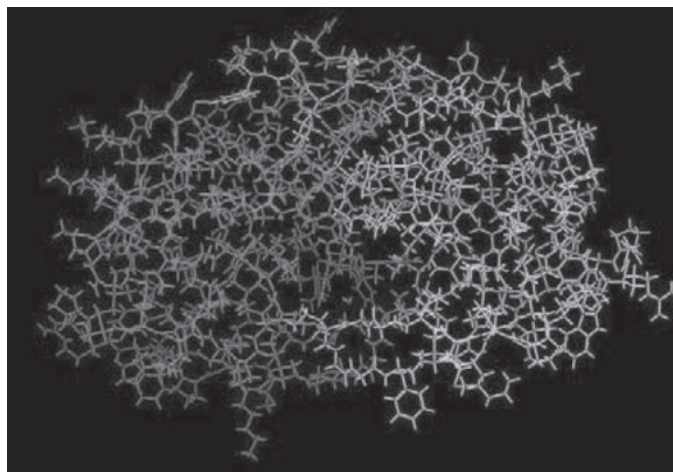


図4 HIV-1 プロテアーゼの立体構造

#### 参考論文

- [1] 佐藤智之、福澤 薫、青木孝造、雨宮克樹、小谷野和郎、甘利真司、谷森泰一郎、中野達也、“*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, Y. Nakata; *Chem-Bio Info. J.* **1**, 35-40 (2001).
- [4] T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, K. Fukuzawa, Y. Akiyama, M. Uebayasi, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.* **351**, 475-480 (2002).
- [5] Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Koikegami, S. Tanimori, Y. Abe, U. Nagashima, K. Kitaura, *Theor. Chem. Acc.* **112**, 442-452 (2004).
- [6] Y. Mochizuki, S. Koikegami, T. Nakano, S. Amari, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.* **396**, 473-479 (2004).
- [7] 愛澤昌宏、小野寺賢司、張 軍衛、甘利真司、岩澤義郎、中野達也、中田琴子、*薬学雑誌* **124**、613-619 (2004).
- [8] J. Zhang, M. Aizawa, S. Amari, Y. Iwasawa, T. Nakano, K. Nakata, *Comput. Biol. Chem.* **28**, 401-407 (2004).
- [9] A. Kato, K. Fukuzawa, T. Nakano, *J. Visualization*, submitted.