



分類	量子化学計算
キーワード	タンパク質、量子化学計算、密度汎関数法
開発者	佐藤文俊、井原直樹、恒川直樹、西野典子、西村康幸、平野敏行、吉廣 保、小池 聡、西村民男、佐藤昌宏、小池秀耀、柏木 浩
作成年月	2007年6月
コード名	ProteinDF
使用言語	C++

◇ ProteinDF システム

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、タンパク質をありのまま扱う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[1,2]。ProteinDF システムはこれをベースに分子軌道 (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[3]を搭載した、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である。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 計算の収束も専門家ですら困難を極めたが[2]、統合環境の整備やソルバの性能向上といった様々な工夫により、実用性がさらに増した。今回公開する ProteinDF システム改良版を用いることによって、この最先端の計算が容易に達成できるだろう。

◇ プログラムの概要

タンパク質 DF 計算エンジン (ProteinDF)：ガウス型基底関数を用いた、RI (Resolution of Identity) 法に基づくタンパク質のための DF 法プログラムである。本公開版では以下の新機能を追加した。一つは高度な分子積分ルーチン並列化と行列演算ライブラリ ScaLAPACK の活用による並列性能の向上である[4]。行列を分散配置することにより、メモリ非共有型の並列クラスタでも大規模タンパク質が計算可能となった。また、Anderson による新たな収束加速法も実装した。これらにより 300 残基規模タンパク質の全電子計算を容易に達成することができた。さらに、SVWN などの局所密度近似汎関数に加え、数多く実験結果と比較が行われ、その高精度の結果から一般化学分子計算の業界標準となっている B3LYP ハイブリッド汎関数を新たに実装した。局所密度近似汎関数よりも高い計算コストが要求されるが、B3LYP 汎関数によるタンパク質の全電子計算が可能となった意義は大きい。

擬カノニカル局在化軌道 (QCLO) 法: タンパク質は複雑な立体構造を形成する巨大分子であるため、その全電子計算を達成するには、専門家による試行錯誤が必要であった。これまでに当グループでは、MO 計算の収束を大幅に改善する QCLO 法を開発し、多くのタンパク質全電子計算を達成することができた。これまでの経験を踏まえ、タンパク質の構造に注目した新たな解法を考案した (Fig.1)。この手法により、複雑なタンパク質においても初期波動関数は大幅に改善され、安全かつ効率よくタンパク質全電子計算を行うことが可能となった。

古典分子動力学計算 (ProteinMD): 分子動力学法および分子構造最適化法のシミュレーションを担う。今回のソフトウェア公開に向けて、計算パフォーマンスを考慮してデータ構造からソースコードを

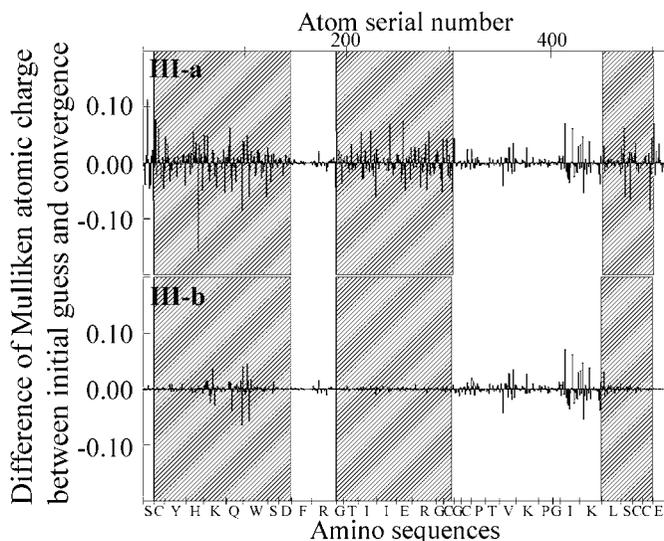


Fig.1 タンパク質全電子計算の初期値と収束値のマリケン電荷の差の例
(上)従来法、(下)本方法。網がけ部分に処置を施している

Table1 タンパク質波動関数データベース登録リスト (抜粋)

タンパク質	残基数	原子数	軌道数
ユビキチン (1C3T)	76	1231	6685
クランピン (1EJG)	46	642	3627
インターロイキン (1BBN)	133	2157	11909
サイトカイン受容体 (1C8P)	102	1660	9329
コクリン LCCL ドメイン (1JBI)	100	1475	8196
インスリン単量体 (1AIO)	51	786	4461
インスリン6量体 (1AIO)	306	4716	26766
クランピン類似体 (1CRN)	46	642	3627
RGD ペプチド (1FUV)	136	543	2606

書き改めた。従来の機能に加え、相互作用高速計算専用ハードウェアとの効率のよいデータの受け渡しが可能となった (MDGRAPE-3 専用特別版：非公開)。

タンパク質波動関数データベース (ProteinQR)：代表的なタンパク質や、あるタンパク質に対するアミノ酸置換が行われた構造を合わせて、60 種類程度のタンパク質の全電子計算を系統的に実施した。得られた結果を収集し、継続的にデータベースを構築中である (Table1)。これらの一部は既に CD に収め、公開済みである [5]。

◇統合グラフィカル・ユーザ・インターフェース (GUI)

統合環境 (ProteinEditor)：量子化学計算に関わる研究者のみならず、生物物理学や生化学の研究者を想定して開発され、現在では ProteinDF による複雑なタンパク質の全電子計算達成をサポートする統合環境としての機能をほぼ全て装備した。システムを統括する機能に加えてグラフィカルな編集機能、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、およびその GUI で構成されている。GUI は Windows に対応し、分子グラフィックスは OpenGL を用いて描画している。その中でも、本公開版は Protein Data Bank (PDB) が配信する標準タンパク質立体構造データを表示し、解析する機能を充実させた。ProteinEditor には、Ramachandran プロット機能、結合長・結合角・二面角の分布表示機能、異常原子間距離表示機能、アミノ酸置換 (ミューテーション) 機能、簡易 MD 組み込みによる構造緩和機能、MD アニメーション表示機能などが組み込まれており、処々の機能は様々な 3次元グラフィックスと連動しているため、異常な構造がチェックしやすい (Fig.2)。

さらに、局所的な分子構造編集のためのタンパク質モデリング支援機能も追加した (Fig.3)。タンパク質を表示した後、異常原子間距離を発見した場所などを選択し、新たな編集ウィンドウを開くことで

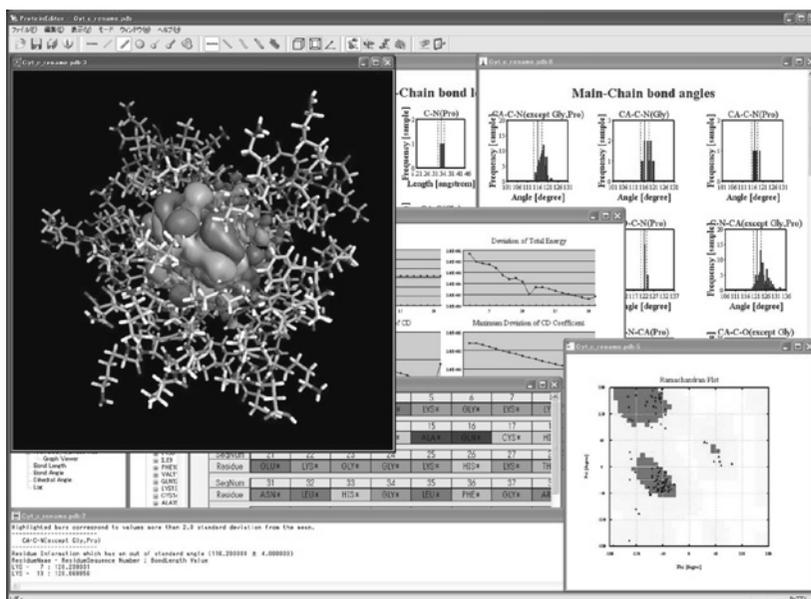


Fig.2 ProteinEditor のスナップショット

局所的な強制修正を加えることが可能である。また生産技術研究所の選定研究の支援を受け、タンパク質モデリング支援機能に Virtual Reality (VR) 技術を取り入れた[6]。この VR 技術を取り入れたタンパク質モデリング支援機能は、複雑なタンパク質立体構造の3次元空間における位置関係を正確に把握し、インタラクティブな構造（原子、アミノ酸残基、基質、配位子）の編集を支援する機能である。従来、構造歪み除去は MD による構造最適化を行ってきたが、側鎖や官能基が自由に回転できない局所解に落ち込み、緩和できない構造歪みが残る問題があった。VR 技術を取り込んだ ProteinEditor 特別版を使用することによって、視覚・触覚に訴えた直観的な編集作業ができるため、このような構造から強制的に局所壁を乗り越えさせ、安全に適切な構造にピンセット修正できる。

タンパク質量子化学計算のみならず、一般的なタンパク質分子構造編集環境としても有効に活用できるだろう。

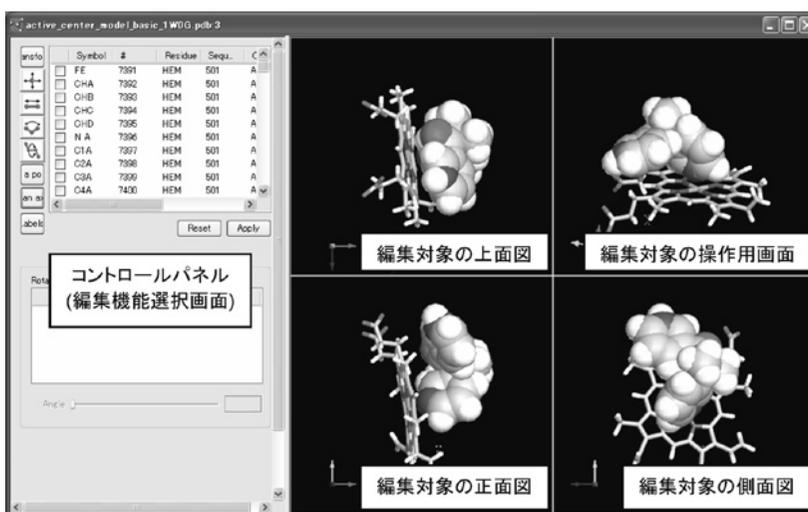


Fig.3 分子編集画面の一例 (図は開発中のもの)

◇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] F. Sato, T. Yoshihiro, M. Era, H. Kashiwagi; *Chem. Phys. Lett.*, 341 (2001) 645.
- [3] H. Kashiwagi, H. Iwai, K. Tokieda, M. Era, T. Sumita, T. Yoshihiro, F. Sato; *Mol. Phys.*, 101 (2003) 81.
- [4] T. Inaba, F. Sato; *J. Comput. Chem.*, 28 (2007) 984.
- [5] 西村民男、稲葉 亨、小池 聡、平野敏行、田原才静、吉廣 保、西村康幸、西野典子、佐藤文俊、柏木 浩；“ProteinDF によるタンパク質量子化学計算事例集”、アドバンスソフト (2005)、ISBN4-9902143-4-X.
- [6] 西村康幸、吉廣 保、佐藤文俊；*生産研究*、59 (2007) 93.