



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
キーワード	ab initio FMO 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、日野 理、小林将人、長谷川浩司、小川哲司、 山下勝美、守田伸明 (ABINIT-MP) 加藤昭史、佐藤智之 (BioStation Viewer)
作成年月	2009 年 3 月
コード名	ABINIT-MP、BioStation Viewer、
使用言語	Fortran90、MPI (ABINIT-MP) Java、Java3D (BioStation Viewer)

バイオ分子相互作用シミュレータ BioStation

バイオ相互作用シミュレータ BioStation は、タンパク質と化学物質との相互作用を量子化学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ミュレータである。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[1、2]、その計算結果を可視化し解析する BioStation Viewer[1、2](以下 Viewer) から構成されるシミュレータツールである。本リーフレットでは、2008 年度に行われた開発を中心に紹介する。

なお、2009 年 6 月に最新版の ABINIT-MP ver.4.2 及び BioStation Viewer ver.10.0 の公開を行う。

ABINIT-MP に関してはソースコード、実行プログラム、技術資料、計算用サンプルデータを、BioStation Viewer に関しては実行プログラム、技術資料、可視化用サンプルデータをダウンロード可能な形で提供する。

ソフトウェア配布元 URL

http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/dl/index.html#download_2

ソフトウェアの概要

○*Ab initio* FMO 法に基づいた分子間相互作用解析プログラム ABINIT-MP

ABINIT-MP 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するプログラムであり、数百残基のタンパク質の電子状態計算が、比較的小規模（数十コア）の PC クラスタで可能となっている。また、高度にベクトル化されているため、地球シミュレータ 512 ノード（4,096 プロセッサ）を用いると、エストロゲン受容体リガンド結合部位（241 残基）の FMO-MP2/6-31G 計算が 9.5 分で計算できる。

2008 年度には、主に密度汎関数法（Density Functional Theory；以下 DFT と略）の導入及び、Resolution of Identity（以下 RI と略）法の導入、QM/MM 計算機能開発を行った。ここでは、DFT 法及び RI 法について解説する。

[DFT 法]

密度汎関数理論（DFT）は、Gaussian、Jaguar、Spartan、Molpro といった著名な市販量子化学計算プログラムに実装され、実験研究者にとっても各種の分子物性解析ツールとして欠かせないものになっている。DFT の最大の特徴は、電子密度を変数として Hartree-Fock 理論で欠落している電子相関を取り入れる点である。

電子相関は、化学物質の性質を精密に予測するために不可欠である。実際、BioStation/ABINIT-MP においても、タンパク質と化学物質との相互作用解析を行うとき、電子相関を考慮した 2 次摂動理論（MP2）を使用することが推奨されている。DFT の MP2 に対する優位性の一つは、計算速度である。DFT の計算スケールリングは、Hartree-Fock 理論と同等であり、MP2 に比べて、巨大分子の電子相関を少ない計算コストで取り扱うことができる。第二に、金属元素を含む分子を、安定かつ精密に計算できることである。この特徴は、金属元素をファーマコフォアを含むタンパク質をターゲットにしたリガンド設計を行う場合、有用である。こうしたタンパク質は、近年、創薬ターゲットになることが増加しており、DFT が創薬プロセスのイノベーションに貢献することが期待される。

平成 20 年度では、単分子に対する（通常の）DFT=Kohn-Sham 法が導入された。使用可能な密度汎関数は、Slater、B88 の交換汎関数および、VWN、LYP の相関汎関数とそれらの組み合わせである。多くの量子化学研究で使用されている B3LYP ハイブリッド密度汎関数も、使用可能である。また、DFT 計算もこれまでの Hartree-Fock、MP2 計算同様、並列実行が可能で、マルチコアまたはクラスタ計算機で高効率な DFT 計算を行うことができる（図 1 参照）。

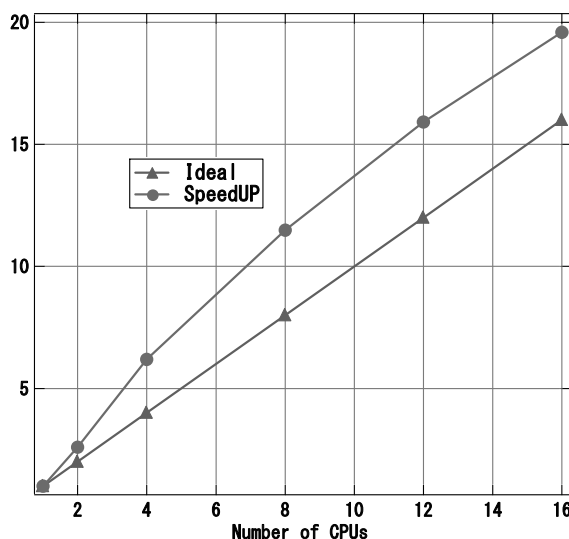


図 1：グリシン 5 量体の DFT 計算(6-31G**/B3LYP)の並列実行結果。この計算例では、並列化効率はスーパーリニアになっている。

[RI 法]

タンパク質-リガンド間の相互作用を解析する上で非常に重要となるのが、 π - π 相互作用や CH/ π 相互作用などに代表される分散力である。現在 ABINIT-MP には、分散力を扱うための計算手法として MP2 (Møller-Plesset の 2 次摂動計算) 法が実装されており、タンパク-リガンド間の相互作用を解析する際に役立っている。しかし、MP2 は計算コストが高く (Hartree-Fock 計算の 3-5 倍を要する)、大規模なタンパク質-リガンド複合体では分散力を考慮した相互作用解析が難しいのが現状であった。そこで、MP2 計算を高速化すべく RI 法の導入を行った。RI 法とは、補助基底関数補助基底関数 $\{\mu\}$ から構成される近似的完全系 $1 \sim \sum_{\mu} |\mu\rangle\langle\mu|$ ($|\mu\rangle$ を用い、4 中心積分を $\langle pq|rs\rangle \sim \sum_{\mu} \langle pq|\mu\rangle\langle\mu|rs\rangle$ と 3 中心積分の積へと分解する方法である (ここで、p、q、r、s は原子軌道 (AO) のインデックスである)。RI 法により計算のボトルネックである 4 中心積分のスケーリングが $O(N^4)$ から $O(N^3)$ に下がるため、MP2 計算速度が向上する。補助基底関数は RI 法の計算精度及び計算効率を決めるため非常に重要である。今回は、計算精度が分子種に依存せず、計算効率を入力パラメータによって制御できるという利点を持つ Linear Combination of Atomic electron Distributions (LCAD) 補助基底関数を用いた。RI 法を導入の結果、アミノ酸の MP2 計算時間 (基底関数 6-31G** 使用) を 1/4 以下に短縮することに成功した (図 2 参照)。

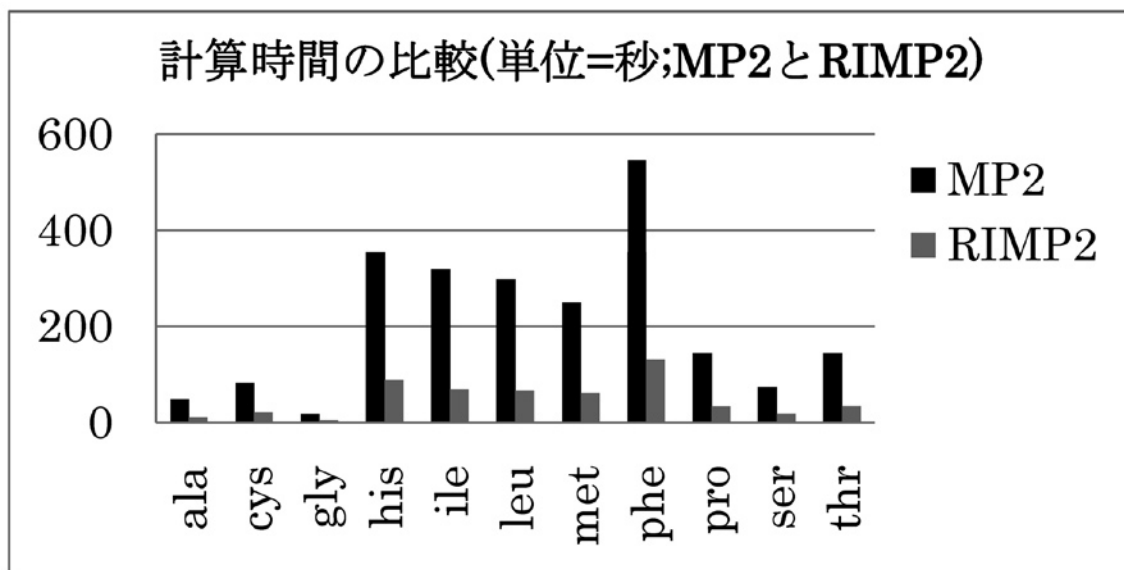


図 2 : 代表的アミノ酸残基に対する RIMP2 法と MP2 法の計算時間の比較。計算では、6-31G** 基底関数を使用した。

2009 年度中に FMO-MP2 計算へ RI 法を導入し、分散力を考慮した大規模タンパク質-リガンド相互作用解析の実用ツールとしての完成を目指す。

○フラグメント分子軌道法可視化・解析・編集ツール BioStation ViewerBioStationViewer は、ABINIT-MP での計算入力ファイルの作成、計算結果の可視化・解析を行うプリ・ポストプロセッサである。基本的な分子構造表示機能のほかに、電子密度、静電ポテンシャル、分子軌道の等値面表示、モニタリング機能、分子重ね合わせの機能、IFIE 解析、CAFI 解析、FILM 解析、VISCANA 解析など FMO 計算独自の結果の解析機能を備えている。

2008 年度は、大きく以下の 4 項目について改良、開発を行った。これらの開発により、ABINIT-MP の計算結果の解析能力、初期構造作成能力が向上した。図 3 に表示例を示す。

1) 2 次構造表示機能

PDB、チェックポイントファイル等の構造データファイルより個々の原子の座標を読み込み、原子の 3 次元の位置関係から、 α ヘリックス、 β シートを認識し、Ribbon (Line、Flat、Solid)、Cartoon 形式で表示するための 3 次元座標を求め 3D 表示を行う機能を開発した。

2) bond_builder の改良

水素原子付加精度の向上のため、Aromatic 炭素と窒素の記述の強化、システインに関する処理機能の向上の開発をおこなった。

3) 新機能に対応した解析、表示機能

ABINIT-MP の新機能に対応し、ABINIT-MP 入力ファイル作成機能、cpf2den 入力ファイル作成機能、FILM 表示機能、チェックポイントファイル処理の開発を行った。

4) Tinker 連携機能

TINKER との連携を可能にする機能として、入力パラメータ指定 GUI、TINKER 起動処理、処理結果の 3D 表示処理を作成した。

なお、BioStation Viewer の開発は、戦略的創造研究推進事業 CREST (JST) 「フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発」とも連携して、お互いの成果を利用し開発を行っている。



図 3 : 大腸菌 CRP、cyclic-cAMP を合わせた部分と DNA とのフラグメント間相互作用エネルギーを Solid Ribbon 形式で表示。CRP は 2 次構造属性で、DNA はエネルギーの値で色付けされている。

参考文献

- [1] 中野達也、望月祐志、甘利真司、小林将人、福澤 薫、田中成典、*J. Comput. Chem. Jpn.* **6**, 173-184 (2007). ; 福澤 薫、中野達也、加藤昭史、望月祐志、田中成典、*J. Comput. Chem. Jpn.* **6**, 185-198 (2007).
- [2] 佐藤、中野、望月編「プログラムで実践する生体分子量子化学計算」森北出版 2008