

# 量子化学生体分子解析ソフトウェア —Advance/BioStation—

## Quantum Chemistry Software for Analysis of Biological Molecules —Advance/BioStation—

日野 理<sup>a</sup>, 小林 将人<sup>a</sup>, 長谷川 浩司<sup>a</sup>

Osamu Hino, Masato Kobayashi and Koji Hasegawa

### 1. はじめに

BioStation<sup>1</sup> は、国立医薬品食品衛生研究所の中野博士と立教大学の望月准教授を中心に開発された ABINIT-MP<sup>2-6</sup> を量子化学計算エンジンに採用したソフトウェアで、DNA やタンパク質などの生体分子の構造や機能に関する情報を第一原理的に導くことができます。数十～数百アミノ酸残基からなるタンパク質全体の量子化学計算は、計算化学分野で使用される通常のソフトウェアでは不可能です。しかし、BioStation を用いれば、そうした計算も小規模な PC クラスタ環境で、実用的な計算時間で可能となります。私たちアドバンスソフト株式会社は、BioStation の商用化ライセンスを得て、独自機能を加えた Advance/BioStation を販売しており、ユーザーサポートサービスも行っています。本稿では、Advance/BioStation の機能の概要を説明し、次に解析事例を紹介し、最後にこれからの目標について述べることにします。

### 2. Advance/BioStation について

#### 2.1 アルゴリズム—フラグメント分子軌道法—

コンパクトな計算機環境で、タンパク質のような巨大分子の量子化学計算を行うことは、通常の量子化学計算法では非常に困難です。これを克服するために、Advance/BioStation では、北浦博士によって提案されたフラグメント分子軌道 (Fragment Molecular Orbital; FMO) 法<sup>2-5</sup> を採用しています。この方法は、巨大な分子を部分分子 (FMO 法ではこれをフラグメントと呼びます) に分割し、個々のフラグメントについて量子化学計算を行い、これらの結果を再構成して全分子の量子力学的な情報を得るというものです。一見、大胆なこの近似によって得られる分子全体のエネルギーや電子密度分布などは、全分子をフラグメント分割せずに計算した結果と非常に近いことが多くの分子種において確認され

ています<sup>2</sup>。FMO 法を用いた量子化学計算の計算時間については、事例紹介 3.1 で言及しています。Advance/BioStation の機能の詳細については、ウェブページ<sup>6</sup> をご覧ください。

#### 2.2 特徴—相互作用解析—

生体分子では、基準振動数や電子励起スペクトルなどの物性値だけでなく、構成するユニット (DNA ではデオキシリボース・リン酸・塩基、タンパク質ではアミノ酸残基やリガンド分子等) と他のユニットとの相互作用の種類やそれらのネットワークを知ることが重視されます。第一原理的な量子化学計算によって、これらの種類の物性情報を正確に予測することができますが、Advance/BioStation では特に相互作用解析機能を充実させています。その理由は、Advance/BioStation が、創薬への応用を念頭に開発された背景を持つからです。特に、医薬品候補となるリガンド分子と、ファーマコフォアを構成するアミノ酸残基との相互作用解析は、医薬品設計において貴重な情報となります。Advance/BioStation では、水素結合やファンデルワールス相互作用などの精密な計算が可能なので、医薬品設計の候補化合物を絞り込むフェーズで威力を発揮できると私たちは考えています。また、この機能を用いて、タンパク質構造の安定性について詳細な解析を行うことも可能です。

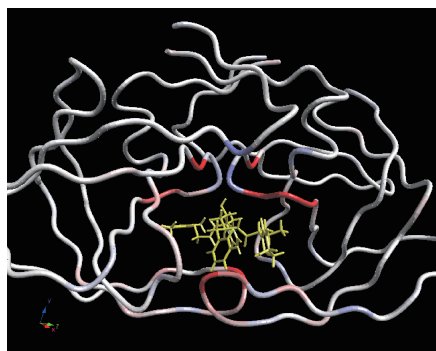
### 3. 相互作用解析事例

#### 3.1 HIV-1 プロテアーゼとロピナビル複合体の解析

HIV-1 プロテアーゼは、HIV ウイルスの増殖過程で重要な働きをする酵素タンパク質です。ロピナビルは、この HIV-1 プロテアーゼに結合し、その働きを阻害することで、HIV ウイルス増殖を抑える医薬品です。ここでは、HIV-1 プロテアーゼダイマー—ロピナビル複合体 (PDB ID: 1MUI; 198 アミノ酸残基+ロピナビル分子、全 3224 原子から構成) のフラグメント間相互作用解析によって、それらの結合様式を解析した事例について紹介します。計算方法には、MLFMO<sup>4</sup> を利用し、ロピナビルとその近傍アミノ酸残基との相互作用解析は、FMO-MP2 法<sup>5</sup> に基づいて行いました。

<sup>a</sup> アドバンスソフト株式会社  
連絡先 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番20号 第16興和ビル南館7階  
電子メール o\_hino@advancesoft.jp

AMD Opteron™ 16 CPU の Linux PC クラスタを用いた場合の本事例の計算時間は、FMO-HF/6-31G で約 24 時間、ロピナビル及びその周辺 23 アミノ酸残基に MP2 法を適用した MLFMO-MP2/6-31G で約 30 時間となり、MLFMO-MP2 法を巧く利用すると FMO-HF 法とほぼ同程度の計算コストで、リガンド近傍については MP2 レベルの高精度な相互作用エネルギー情報を得ることができます。MLFMO 計算より、ロピナビルはプロテアーゼダイマー中のアミノ酸残基 Asp25 (A-chain, B-chain) および Asp29 (B-chain) とは静電相互作用、Ile50 (A-chain, B-chain) とは主にファンデルワールス相互作用により、強く結合同的に相互作用することが分かりました (Figure 2 参照)。このような医薬品-アミノ酸残基間の結合に関する情報は、ファーマコフォアの同定や活性の向上を目指した医薬品設計への活用が期待できます。

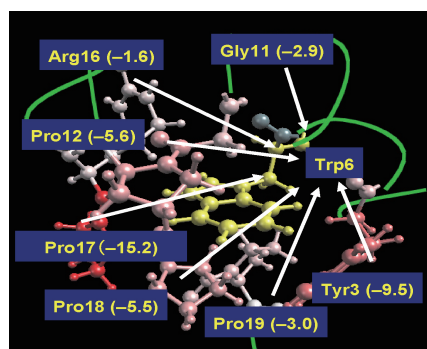


**Figure 2.** Visualization of the IFIE analysis by Advance/BioStation. In the figure, red fragments interact attractively with the lopinavir (yellow), and blue fragments interact repulsively with the lopinavir. Deeper color indicates greater interaction in magnitude.

### 3.2 タンパク質アミノ酸残基の側鎖ロータマーの安定性解析

ここでは、フラグメント間相互作用エネルギー情報の活用例として、タンパク質折り畳み問題で研究されている Trp-Cage (PDB ID: 1L2Y) という 20 アミノ酸残基からなるミニタンパク質を題材に、Trp 残基の側鎖ロータマー構造の安定性解析を紹介します。

Figure 3 は、FMO-MP2/6-31G レベルで計算された Trp-Cage の Trp6 残基と周辺アミノ酸残基との相互作用エネルギーです (括弧内のエネルギー単位は kcal/mol)。Trp6 側鎖



**Figure 3.** Interfragment interaction energies in Trp-Cage (PDB ID: 1L2Y).

は電荷的に中性な indole 環であるため、この側鎖ロータマーを決定する主要因は Figure 3 に示した 7 個の近傍アミノ酸残基との相互作用となります。計算結果によれば、Trp6 と近傍アミノ酸残基との相互作用エネルギーは全て負となり、Trp6 側鎖は周辺アミノ酸残基と結合同的に相互作用している (引力的である) こと解釈できます。これは Trp-Cage が Trp6 を核とした立体構造であることから考えても合理的です。計算結果によると、Pro17 は Trp6 側鎖と最も強く相互作用しており、Trp6 の側鎖ロータマーの構造安定化に最も重要であることが分かりました。また、Trp6 側鎖 indole 環面の上下に位置する Pro12 と Pro18 は、Trp6 側鎖の安定性に同程度に寄与していることも明らかになりました。このようにフラグメント間相互作用解析を活用すると、タンパク質のアミノ酸残基側鎖が周辺アミノ酸残基等との分子間相互作用のどのようなバランスによって固有のロータマー構造を保つのか定量的に理解することができます。

## 4. アドバンスソフトの目標

FMO 法は、生体分子のみを対象としたものではなく、原理的にはどのような分子についても適用可能な一般的な方法です。私たちが次にターゲットとして考えているのは、生体分子に限らない、巨大な分子やクラスターの量子化学計算です。実際、その試みはアカデミックな分野で始められています。私たちは、こうした最新技術を導入し Advance/BioStation を広範囲な巨大分子設計の現場で活用されるソフトウェアにすることを目標としています。本稿をご覧になり、Advance/BioStation に関心を持たれた方があれば幸いです。

## 5. 謝辞

国立医薬品食品衛生研究所の中野達也博士には、Advance/BioStation の開発の際、貴重なご指導、ご助言を頂きましたことを、ここで深謝申し上げます。

## 引用文献

- (1) <http://www.rss21.iis.u-tokyo.ac.jp/theme/life/synergy/>
- (2) Nakano, T.; Kaminuma, T.; Sato, T.; Akiyama, Y.; Uebayasi, M.; Kitaura, K. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *318*, 614–618.
- (3) Nakano, T.; Kaminuma, T.; Sato, T.; Fukuzawa, K.; Akiyama, Y.; Uebayasi, M.; Kitaura, K. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *351*, 475–480.
- (4) Mochizuki, Y.; Koikegami, S.; Amari, S.; Segawa, K.; Kitaura, K.; Nakano, T. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *406*, 283–288.
- (5) Mochizuki, Y.; Nakano, T.; Koikegami, S.; Tanimori, S.; Abe, Y.; Nagashima, U.; Kitaura, K. *Theor. Chem. Acc.* **2004**, *112*, 442–452.
- (6) [http://www.advancesoft.jp/product/advance\\_biostation/](http://www.advancesoft.jp/product/advance_biostation/)

(受理日 2007 年 10 月 24 日)