

共同利用

(産業利用トライアルユース: 先端研究施設共用促進事業『みんなのスパコン』TSUBAME によるペタスケールへの飛翔)

平成 20 年度 戦略分野「計算化学手法による創薬技術の開発」

成果報告書

タンパク質-化合物間の高精度結合自由エネルギー計算
Accurate Binding Free Energy Calculation of Protein-Ligand Complexes

課題責任者: 松本 俊二

富士通株式会社 バイオ IT 事業開発本部 IT 創薬推進室長

<http://segroup.fujitsu.com/life/products/research/>

計算物理(化学)に代表される第三の物理(化学)は、事象の原因・理論の検証など登場当時の主舞台から未実験の事象、未発見の物質探索などの予測側面を強調した段階に発展した。タンパク質-化合物間の結合自由エネルギーを高精度に計算することによって、薬剤候補化合物探索を計算機実験に置き換えることが可能であることが分かった。自由エネルギーの温度変化から導出されたエントロピー項は実験をよく再現した。

The third branch of physics (chemistry) becomes an excellent tool to predict the physical phenomena and the material properties in several environments. The calculation of the free energy of binding for protein-ligand system has been performed. It is found that the acceptance ratio method with molecular dynamics simulation has a capability of estimating the free energy of binding within chemical accuracy (~ 1 kcal/mol). The entropy term deduced from the temperature dependence of the hydration free energy of a small molecule is also good agreement with experimental result.

Keywords: protein, ligand, free energy, molecular dynamics, thermodynamic function

背景と目的

コンピューターを用いた故障解析、筐体設計などへの産業応用が既に一般的なものになってから久しい。今後の展望としては、各種物性の予測などの応用が期待されている。製薬開発 drug discovery は、膨大な開発費を必要とする巨大大業であるが、近年の計算機システムの進歩により計算機支援による薬剤候補化合物の探索 computer assisted structure based drug design (CADD) の可能性が現実味を帯びてきた。

指標とする物理量として解離定数から求められる自由エネルギー差の予測が最も重要である。しかし、必要とされる精度 chemical accuracy (~ 1 kcal/mol) を得るためには方法論および計算に用いる力場の信頼性などが十分に吟味されていなかった。本研究では、新しく再導出したパラメーターを含む力場の妥当性を NMR 緩和シミュレーションで検証した後、TSUBAME の並列実行性能を利用した大規模並列計算で自由エネルギー計算を行い、自由エネルギー差を定量的に議

論できるかどうか調べる。

概要

大規模量子化学計算の計算結果に基づいたパラメーター再導出を行った力場[1]を用いて、Lysozyme の NMR 緩和測定シミュレーションを行った。また、その力場を用いて{IPMP, IBMP}/MUP-I 系の自由エネルギー計算を行った。さらに、熱力学関数の計算機実験による導出の試みとして IPMP 分子の溶媒和エネルギーの温度依存性からエントロピー項を求め、実験値と比較を行った。

結果および考察

図 1 に Lysozyme の NMR 緩和シミュレーションの結果を示す。従来、NMR シミュレーションによく用いられる Amber99SB 力場とほぼ同じ結果が得られた。このように新しい力場を用いると、NMR シミュレーション実行の場合にも、特殊な力場を必要としないですむ

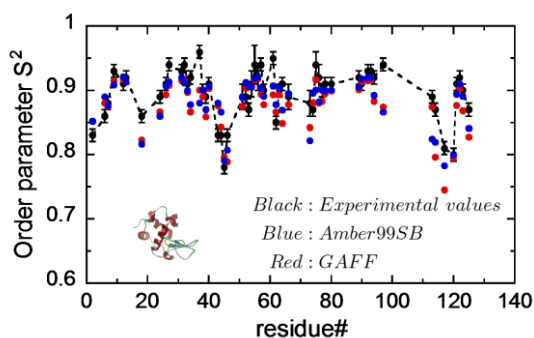


図 1. Lysozyme の NMR 緩和シミュレーション

ことが分かった。

さらに、この新しい力場を用いて {IPMP, IBMP}/MUP-I 系の自由エネルギー計算の結果を従来のポテンシャルを用いた結果とともに表 1 に記す。

表 1. 自由エネルギー計算結果 (in kcal/mol)

Ligand	Previous	This work	Expt.
IBMP	-10.7	-9.7	-9.2
IPMP	-9.2	-8.6	-8.1

自由エネルギー計算では統計誤差を減らすために初期運動量分布を 10 程度乱数で発生させ、熱平均を計算する状態の熱平衡までのステップ数を含んで数 ns の分子動力学計算が必要であり、独立した 320 程度の分子動力学計算を同時に計算してスループットの短縮を図った。

新力場を用いた計算値は実験値をよく再現し、両者の相対自由エネルギー差がよく一致していた。また、低分子化合物 IPMP (図 2) の溶媒和エネルギーを 288K, 298 K, 308 K の温度に対して計算した (図 3)。その温度変化からエントロピー項を評価した結果、実験値をよく再現することが分かった (表 2)。

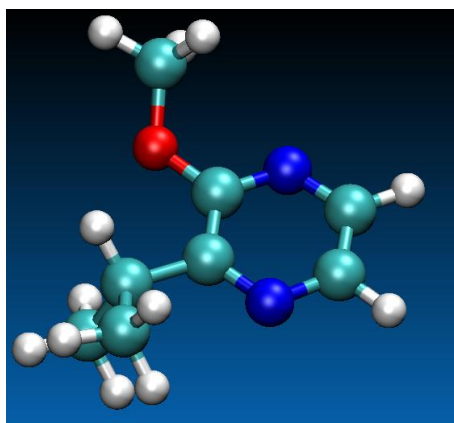


図 2. IPMP 分子

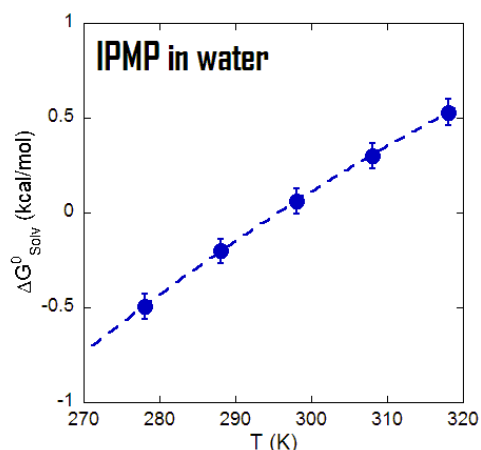


図 3. 計算で得られた IPMP 分子の溶媒和エネルギーの温度依存性

表 2. IPMP 分子の 308K における熱力学関数

molecule		ΔH	$T\Delta S$	ΔG
IPMP	Calc.	-7.42	-7.48	0.06
	Expt.	-10.47	-6.38	-4.06

力場の改良、揺らぎを効率的に取り込む大規模計算を用いることによって、熱力学関数の計算機実験による高精度な評価の可能性を示すことができた。

まとめ、今後の課題

TSUBAME を利用した数百コアの独立した大規模並列計算によって、薬剤候補化合物探索に対する自由エネルギー計算の有効性を確認することができた。特に、NMR 測定をよく再現する新力場が広範囲の系の transferability を有していること、溶媒和エネルギーの温度依存性から熱力学関数であるエントロピー項を高精度で導出できることが分かった。

今後は、電荷をもつリガンド分子との間の自由エネルギー計算などへの拡張を図ることが課題である。