フラグメント分子軌道法に基づいた生体巨大分子の 電子状態計算の現状と今後の展望

中野 達也^{a,b,*}, 望月 祐志^{b,c}, 甘利 真司^d, 小林 将人^e, 福澤 薫^{b,f}, 田中 成典^{b,g}

^a 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部, 〒 158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

^b 科学技術振興機構 (JST) CREST, 〒 332-0012 埼玉県川口市本町 4-1-8

^c 立教大学理学部化学科, 〒 171-8501 東京都豊島区西池袋 3-34-1

^d 東京大学生産技術研究所, 〒 153-8505 東京都目黒区駒場 4-6-1

^e アドバンスソフト株式会社、東京大学国際・産学共同研究センター, 〒 153-8904 東京都目黒区駒場 4-6-1

^f みずほ情報総研株式会社科学技術部, 〒 101-8443 東京都千代田区神田錦町 2-3

^g 神戸大学大学院自然科学研究科, 〒 657-8501 神戸市灘区六甲台町 1-1

*e-mail: nakano@nihs.go.jp

(Received: March 29, 2007; Accepted for publication: June 28, 2007; Published on Web: August 20, 2007)

1999 年に北浦らにより提唱されたフラグメント分子軌道 (FMO) 法は、分子系をフラグメントに分割し、フラグメントのモノマー、ダイマー … の計算から系全体を計算する方法であり、タンパク質や DNA のような巨大分子系全体を量子論的に扱う計算方法として、近年注目を集めている。本稿では、FMO 法の概要と、多層 FMO (MLFMO) 法に基づいたタンパク質の励起状態計算、及び FMO 法に基づいた configuration analysis for fragment interaction (CAFI) や visualized cluster analysis of protein-ligand interaction (VISCANA) といった解析方法について報告し、FMO 法の今後について展望する。

キーワード: フラグメント分子軌道法, MP2, CIS(D), CAFI, VISCANA, ABINIT-MP

1 はじめに

近年、国際的な構造ゲノミクス/プロテオミクスプロジェクトの進展により、世界全体でタンパク質立体構造データベース (Protein Data Bank; PDB) への登録数が急増しており、2007 年 3 月現在、42,000 件以上の立体構造が登録されている。日本においても、理化学研究所の構造プロテオミクス研究推進本部 (RIKEN Structural Genomics/Proteomics Initiative; RSGI) が中心となって「タンパク 3000 プロジェクト」のもとに X 線及び NMR によるタンパク質の立体構造解析が強力に推進されており、決定されたタンパク質の立体構造に基づいた創薬 (Structure Based Drug Design; SBDD) への期待が高まっている。これまで薬物設計の分野では、定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity

Relationship; QSAR) や、1980 年代以降はそれに加えて計算機上で医薬品候補化合物を標的タンパク質に結合させるドッキング法が主に使われてきた。しかしながら、分子間の相互作用は古典力学的な力場関数や経験的なスコア関数では精度よく記述できない場合が多く、第一原理 (量子力学) に基づいた、タンパク質のような巨大分子系にも適用できる分子計算手法の実現が待たれていた。

本稿では、産業技術総合研究所の北浦により提唱されたフラグメント分子軌道法 (Fragment Molecular Orbital method; FMO 法) について、その概要と生体高分子への応用を紹介する。FMO 法は、量子力学に基づいて生体分子の電子状態計算を行うことができるため、分極や電荷移動を伴う分子認識や、酵素反応、さらには光合成反応のようなタンパク質の励起状態にも適用

可能な方法である。

非経験的分子軌道 (ab initio MO) 法や密度汎関数 (DFT) 法は、低分子化合物の電子状態、物性、構造の計算などに大きな成果を上げてきた。しかしながら、これらの方法は計算時間やメモリー使用量が莫大なうえ並列化が難しいため、生体分子への応用は、先駆的な研究は出ているものの [1–5]、その数が限られていた。ところが FMO 法の出現により、生体高分子の電子状態を丸ごと計算することが、比較的小規模な PC クラスタでも実用的な計算時間で可能になった。

FMO 法は、分子の電子状態の近似計算法であり、「フラグメント」MO 法の名前のとおり、分子をフラグメントに分割して計算を行う。ただし、フラグメントに分けてはいるものの、多体効果を効果的に取り込んでいることが理論的にも数値的に示されている。そのため、通常の ab initio MO 法と同等の結果を得ることができる。しかも、分子系の大きさを N とすると、通常の Hartree-Fock (HF) 法では $O(N^2-4)$ の計算時間がかかるが、FMO 法ではそれを $O(N^{1-2})$ に落とすことができる。また、並列化計算にも向いている。

FMO 法の実装としては、産業技術総合研究所の Fedorov らによる GAMESS 版 [6–22]、豊橋技術科学大学の関野らによる NWChem への組込み [23–25]、現在文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発プログラム「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発 (RSS21)」プロジェクト及び JST CREST「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」プロジェクトを中心に開発が進められている ABINIT-MP [28, 30–33, 36–39, 41–54] などがある。ABINIT-MP の公開版は RSS21 のホームページ (<http://www.rss21.iis.u-tokyo.ac.jp/result/download/>) から無償でダウンロードできる。以下の章では、FMO 法の概要、多層 FMO (MLFMO) 法、及び FMO 法に基づいた解析方法について紹介する。

2 フラグメント分子軌道 (FMO) 法

FMO 法 [17, 26–30] では、分子を N_f 個のフラグメント (モノマー) に分割したときの、モノマー I の Hamiltonian H_I として次の形のものを用いて Schrödinger 方程式を解く。

$$H_I \Psi_I = E_I^{\text{elec}} \Psi_I \quad (1)$$

$$H_I = \sum_{i \in I} \left[\left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{A \in I} \left(-\frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{A}|} \right) \right] + \sum_{\substack{i > j \\ i, j \in I}} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \sum_{i \in I} \sum_{j \neq I} \left[\sum_{A \in J} \left(-\frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{A}|} \right) + \int \frac{\rho_J(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \right] \quad (2)$$

ここで $\rho_J(\mathbf{r}')$ はモノマー J に含まれる電子の位置 $\mathbf{r}'$ における電子密度である。モノマーの Hamiltonian には周囲の $N_f - 1$ 個のモノマーからの環境静電ポテンシャル (式 (2) 第 3 項) が含まれている。このため、全てのモノマーについて電子分布が自己無撞着 (self consistent) になるまで繰り返し計算 (monomer self consistent charge 計算、monomer SCC 計算) を行う。フラグメントペア (ダイマー) IJ についても、モノマーと同様に、次の Schrödinger 方程式を MO がダイマー内に局在するようにして解く。

$$H_{IJ} \Psi_{IJ} = E_{IJ}^{\text{elec}} \Psi_{IJ} \quad (3)$$

ダイマーの Hamiltonian は環境静電ポテンシャルが $N_f - 2$ 個のモノマーからの寄与となる以外、モノマーのものと同じである。

Hartree-Fock 法の場合 (FMO-HF) の具体的な計算手順を以下で説明する。ここではモノマーおよびダイマーは閉殻系であると仮定する。ただし、FMO 法自体は開殻系や励起状態に対しても適用可能である。モノマー及びダイマーの Hartree-Fock-Roothaan 方程式は、modified Fock 演算子を用いて次のように表される。

$$\mathbf{F}^X \mathbf{C}^X = \mathbf{S}^X \mathbf{C}^X \epsilon^X \quad (4)$$

$$\mathbf{F}^X = \mathbf{H}^X + \mathbf{G}^X \quad (5)$$

$$H_{pq}^X = H_{pq}^{\text{core } X} + V_{pq}^X + \sum_k B_k \langle p | \theta_k \rangle \langle \theta_k | q \rangle \quad (6)$$

$$V_{pq}^X = \sum_{K \neq X} (u_{pq}^K + v_{pq}^K) \quad (7)$$

$$u_{pq}^K = \sum_{A \in K} \langle p | (-Z_A / |\mathbf{r} - \mathbf{A}|) | q \rangle \quad (8)$$

$$v_{pq}^K = \sum_{rs \in K} P_{rs}^K (pq, rs) \quad (9)$$

$$P_{pq}^X = \sum_i^{\text{occ}} 2 C_{pi}^{X*} C_{qi}^X \quad (10)$$

$$G_{pq}^X = \sum_{rs} P_{rs}^X \left[(pq, rs) - \frac{1}{2} (ps, rq) \right] \quad (11)$$

ここで、 $X = I$ の場合がモノマーの、 $X = IJ$ の場合がダイマーの Hartree-Fock-Roothaan 方程式となる。 $\mathbf{V}^X$ は周囲のフラグメントからの環境静電ポテンシャルであり、周囲のフラグメントの原子核からの静電ポテンシャル u^K と電子からの静電ポテンシャル v^K の和からなる。

式 (6) の第 3 項が、MO をフラグメント内に局在化させるための射影演算子で、パラメータ B_k を 10^6 にセットすることで θ_k を変分空間から外す働きをする。分子内でフラグメントに分割する場合は、 sp^3 炭素の位置で分割する。この、分割位置にある原子を bond detached atom (BDA) と呼ぶ (Figure 1)。 θ_k には C-H 間の原子間距離を $1.09\text{\AA}$ に固定したメタン分子の MO を natural localized MO 法で局在化した MO を用いる。ただし、分子内のフラグメント分割は sp^3 炭素の位置に限定される訳ではなく、 sp^3 ケイ素で分割することも可能である [32]。

実際の計算では、BDA が属するフラグメントを I 、BDA に結合している原子が属するフラグメントを J とすると、 θ_1 が BDA に結合しているフラグメント J の原子へ向くように局在化 MO を回転し、フラグメント I からは回転後の θ_1 をシフト演算子を用いて除き、フラグメント J からは回転後の θ_1 以外の局在化 MO を除く。このように変分空間を制限することで、フラグメントの MO をフラグメント内に局在化させることができる (Figure 1)。また、後述するフラグメント間相互作用エネルギー (Inter-Fragment Interaction Energy; IFIE) 解析のために、BDA の炭素原子の核電荷 6 を、BDA が属するフラグメント I に 5、BDA に結合しているフラグメント J に 1 と分割している。

FMO 法の計算手順を Figure 2 に示した。

実際の FMO 計算では、計算時間がかかる環境静電ポテンシャルを近似することや十分離れたダイマーのエネルギーを静電相互作用エネルギーのみの計算で求めることにより、ほとんど精度を落とすことなく高速な計算が可能である [24]。

Figure 1. Bond detached atom and localization of fragment MO.

核 - 核反発エネルギーを含めた分子の全エネルギー E は、モノマーエネルギー E_I 及びダイマーエネルギー E_{IJ} を用いて、近似的に次のように計算できる。

$$E_I = E_I^{\text{elec}} + \sum_{\substack{A>B \\ A,B \in I}} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{B} - \mathbf{A}|} \quad (12)$$

$$E_{IJ} = E_{IJ}^{\text{elec}} + \sum_{\substack{A>B \\ A,B \in IJ}} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{B} - \mathbf{A}|} \quad (13)$$

$$E \cong \sum_{I>J} E_{IJ} - (N_f - 2) \sum_I E_I \quad (14)$$

また分子の全電子密度 $\rho(\mathbf{r})$ も同様に計算できる。

$$\rho(\mathbf{r}) \cong \sum_{I>J} \rho_{IJ}(\mathbf{r}) - (N_f - 2) \sum_I \rho_I(\mathbf{r}) \quad (15)$$

FMO 法による全エネルギー E の式 (14) を変形すると、全エネルギーをフラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) $\Delta \tilde{E}_{IJ}$ と環境静電ポテンシャルからの寄与を除いたモノマーのエネルギー $E'_I = E_I - \text{Tr}(\mathbf{P}^I \mathbf{V}^I)$ の和

$$E = \sum_{I>J} \Delta \tilde{E}_{IJ} + \sum_I E'_I \quad (16)$$

で表すことができる [14, 17, 25, 33]。ここで、

$$\Delta \tilde{E}_{IJ} = (E'_{IJ} - E'_I - E'_J) + \text{Tr}(\Delta \mathbf{P}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ}) \quad (17)$$

である。 $\Delta \mathbf{P}^{IJ}$ はモノマーとダイマーの電子密度行列の差分行列であり、 E'_{IJ} はダイマーに対する環境静電ポテンシャルの寄与を除いたダイマーのエネルギー $E'_{IJ} = E_{IJ} - \text{Tr}(\mathbf{P}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ})$ である。IFIE を用いることで、例えば受容体タンパク質の各アミノ酸残基とリガンドとの相互作用を定量的に解析することができる。

Figure 2. The FMO computational scheme.

Figure 3. Fragmentation of polypeptide.

三体項まで考慮した FMO(FMO3) 法のエネルギー表記は、式 (18) となる [7, 8, 17, 18, 21]。式 (18) を用いると、三個のモノマーの内、一個でも離れている場合の三体項の寄与は 0 となるため、互いに近接した三個のモノマーからなる三体項のみ計算すればよい。環境静電ポテンシャルに近似を導入した場合の V^{IJK} の計算方法には工夫が必要であるが [18]、今後は FMO3 計算が主流になると考えられる。

$$\begin{aligned}
 E^{\text{FMO3}} &= \sum_I E_I + \sum_{I>J} (E_{IJ} - E_I - E_J) \\
 &+ \sum_{I>J>K} [(E_{IJK} - E_I - E_J - E_K) - (E_{IJ} - E_I - E_J) \\
 &\quad - (E_{JK} - E_J - E_K) - (E_{KI} - E_K - E_I)] \\
 &= \sum_I E'_I + \sum_{I>J} \Delta E'_{IJ} \\
 &+ \sum_{I>J>K} [(\Delta E'_{IJK} - \Delta E'_{IJ} - \Delta E'_{IK} - \Delta E'_{JK}) \\
 &\quad + \text{Tr}(\Delta \mathbf{P}^{IJK} \mathbf{V}^{IJK}) - \text{Tr}(\Delta \mathbf{P}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ}) \\
 &\quad - \text{Tr}(\Delta \mathbf{P}^{IK} \mathbf{V}^{IK}) - \text{Tr}(\Delta \mathbf{P}^{JK} \mathbf{V}^{JK})] \quad (18)
 \end{aligned}$$

分子のフラグメントへの分割方法は、FMO 法の計算精度に影響する。一般論としてフラグメントサイズを大きくすることで計算精度は向上するが、計算時間も増大するため、バランスのとれた分割方法が必要となる。ポリペプチドの場合、デフォルトでは 1 残基単位で分割する (Figure 3)。フラグメント間相互作用解析を行う場合は、1 残基で分割すると解析結果が見やすい。

ジスルフィド結合で結合した二つのシステイン残基は Figure 4 に示したように分割する。

DNA については Figure 5 で示したように分割する。Figure 5 (b) のように塩基をフラグメントに分けると計算精度は低下するが、塩基間の相互作用を解析する場合に便利である。

ABINIT-MP は最初、PC クラスタのようなスカラーパラレルアーキテクチャを念頭に開発されてきたが、現在は、地球シミュレータのようなベクトルパラレルアーキテクチャにも対応している。Hartree-Fock (HF) レベルの FMO 計算プログラムをベクトル化する際のボトルネックとしては下記の二点が上げられる。

Figure 4. Fragmentation of disulfide bond.

- 1) 積分計算のベクトル化
- 2) Fock 行列生成のベクトル化

1) については、ABINIT-MP で使用している小原法 [34] の漸化式を全て展開し、その外側の原始ガウス型関数 (primitive GTF) と短縮殻 (contracted shell) から構成されるベクトル化ループ長をできるだけ長くするという方針で修正を行った。2) については、止まり木アルゴリズム [35] を採用し、修正を行った。これらの修正により、ポリグリシン 512 残基の FMO-HF/STO-3G 計算において、地球シミュレータ 512 ノード (4096 プロセッサ) を使い、ベクトル化率 97.681%、並列化率 99.9840%、実効フロップス値 5.1TFLOPS を達成した。

タンパク質のような生体系分子においては、水素結合や van der Waals 相互作用が重要である。HF 法レベルでも、水素結合については半定量的に記述することが可能であるが、分散力に基づいた van der Waals 相互作用を記述するためには、電子相関を考慮することが必須である。このような計算には、化学反応の計算によく用いられる密度汎関数法は、分散力を適切に記述することができないため、必ずしも適しておらず、Post-HF 法の中では、2 次の Møller-Plesset 摂動論に基づいた MP2 法が計算コストの面から第一選択となる。FMO 法では、モノマー及びダイマーの MP2 相関エネルギーを、それぞれ E_I^{MP2} , E_{IJ}^{MP2} とすると、系全体の MP2 相関エネルギー E^{MP2} は、

$$E^{\text{MP2}} = \sum_{I>J} E_{IJ}^{\text{MP2}} - (N_f - 2) \sum_I E_I^{\text{MP2}} \quad (19)$$

で計算される。したがって、IFIE の MP2 法による補正 $\Delta E_{IJ}^{\text{MP2}}$ は、

$$\Delta E_{IJ}^{\text{MP2}} = E_{IJ}^{\text{MP2}} - E_I^{\text{MP2}} - E_J^{\text{MP2}} \quad (20)$$

となる。ABINIT-MP には望月により開発された、並列化された高速な積分直接駆動型 MP2 計算エンジン [36, 37] が組み込まれており、タンパク質や DNA のよ

うな巨大分子系の FMO-MP2 計算が可能となっている [38, 39]。また、相関エネルギーだけでなく、緩和項を含む 2 次の密度行列も計算できる。この MP2 計算エンジンは、ループの最深处が全て BLAS でコーディングされているため、修正を行うことなく地球シミュレータ上で稼働することができた。

実証計算として、エーザイ株式会社と共同で、抗アルツハイマー型認知症薬のターゲットとして重要なアセチルコリンエステラーゼとアリセプト（一般名：ド

Figure 5. Fragmentation of DNA.

Figure 6. Graphic representation of acetylcholine esterase (PDB ID: 1EVE) in solid-ribbon fashion. Ari-sept (generic name: donepezil) molecule is drawn with spheres.

ネベジル) の FMO-MP2 法による相互作用解析を行った。地球シミュレータ 128 ノード (1024 プロセッサ) を用い、532 残基 + アリセプト (原子数: 8,409, 原子軌道数: 46,831, Figure 6) の FMO-MP2/6-31G 計算を 3.0 時間で実行し、van der Waals 相互作用などいくつかの重要な相互作用が示唆された。これは、地球シミュレータを用いた 500 残基を超えるタンパク質の電子相関を考慮した電子状態計算の有用性と実用性を示しており、創薬分野にも大きく貢献することが期待される。

Figure 7. The multilayer FMO scheme in the case of two layers.

Figure 8. Graphic representation of photoactive yellow protein. CIS(D) region (layer 2) is colored in red. Hole (lower left graphic) and particle (lower right graphic) natural orbitals of the lowest singlet excited state of PYP. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.).

3 多層 FMO (MLFMO) 法

多層 FMO (multilayer FMO; MLFMO) 法とは、対象とする分子を複数領域 (これを層: Layer と呼ぶ) に分割し (Figure 7)、層毎に異なるレベルの計算を行なう手法である [11, 17]。MLFMO 計算における全エネルギーは、同一層内フラグメントのエネルギーと異なる層に属するフラグメント間相互作用エネルギーの和として、

$$E = \sum_{L_i} \left[\left(\sum_{I \in L_i} E_I^{L_i} + \sum_{\substack{I > J \\ I, J \in L_i}} \Delta E_{IJ}^{L_i} \right) + \sum_{L_j > L_i} \sum_{I \in L_i} \sum_{J \in L_j} \Delta E_{IJ}^{L_i} \right] \quad (21)$$

と計算される。また、全密度行列は、

$$\mathbf{P} = \sum_{L_i} \left[\left(\sum_{I \in L_i} \mathbf{P}_I^{L_i} + \sum_{\substack{I > J \\ I, J \in L_i}} \Delta \mathbf{P}_{IJ}^{L_i} \right) + \sum_{L_j > L_i} \sum_{I \in L_i} \sum_{J \in L_j} \Delta \mathbf{P}_{IJ}^{L_i} \right] \quad (22)$$

と計算される。

MLFMO 法の応用としては、layer 2 については MP2 計算を行ない、layer 1 については HF 計算を行なうといったことが考えられる。このようにすると、layer 2 内のフラグメント間の $\Delta E_{IJ}^{\text{MP2}}$ は、分子全体で FMO-MP2 計算を行った場合と同じ値になるので、低い計算コストで関心領域のフラグメント間相互作用を MP2 レベルで見積もることが可能となる。例えば、リガンド-タンパク複合体の結合領域 (ファーマコホア) を layer 2 として MP2 計算を実行し、van der Waals 相互作用を考慮したリガンド-タンパク複合体の IFIE 解析を高速に行なうことができる。

次に、MLFMO 法を利用したタンパク質の励起状態計算について述べる。アドバンスソフト研究開発センターの田中により、Head-Gordon らの CIS(D) 法 [40] を CSF ベースで定式化した新しい CIS(D) 法が開発され、この方法に基づいた CIS に軌道緩和エネルギーと MP2 基底状態との差分相関エネルギーの補正を行う高精度励起状態計算エンジンが、FSIS プロジェクトで開発された CIS 計算エンジン [41] を元に望月により開発された [42]。この CIS(D) 計算エンジンは、MP2 計算エンジンと同じく、最深部は BLAS で記述されているため、地球シミュレータ上でも高いベクトル化性能を発揮できる。ABINIT-MP には、系全体を FMO-HF 法で解いた後、クロモフォア領域 (光応答タンパク質の中心領域) に対してのみ CIS(D) 法を適用する MLFMO-CIS(D) 法が実装されている [42]。Figure 8 は、残基数 125 の好塩細菌の光活性黄色タンパク質

(Photoactive Yellow Protein; PYP) であり、赤い部分がクロモフォアの領域を示している。PYP のモデル系の励起エネルギーの実験値 2.78eV に比して過大見積もりとなっていた MLFMO-CIS/6-31G 法による計算値 4.28eV が、MLFMO-CIS(D)/6-31G 法では 3.29eV に改善されるなど、励起状態の計算に電子相関を考慮した効果が表れている [42]。

次に、赤色蛍光タンパク質 (生体蛍光ラベルとして重要な緑色蛍光タンパク質 (GFP) の類縁で珊瑚由来の DsRed: 残基数 220, Figure 9) の計算を紹介したい。MLFMO-CIS(D)/6-31G* 計算による励起エネルギーは 2.30eV、発光エネルギーは 2.21eV で、各々実験による極大値 2.22eV と 2.13eV とよく一致している [43]。また、地球シミュレータ 128 ノード上で、6-31G 基底関数を用いた試行計算は 34.5 分であり、励起エネルギーも 6-31G* とほぼ同じであった。これは、PC クラスタだけでなく地球シミュレータを用いたタンパク質の高精度励起状態計算が、変異株群のバッチ処理によるスキャンをも可能とする実用段階に入ったことをしており、光応答タンパク質の機能解析、さらに計算機上での仮想変異に基づく最適化に大きく貢献することが期待される。

4 FMO 法に基づいた解析手法

FMO 法は、フラグメント間の相互作用エネルギー (IFIE) 解析が行えることが大きな特徴であるが、FMO-MP2 計算が PC クラスタでも実用的な計算時間で可能になったことにより、式 (20) の $\Delta E_{IJ}^{\text{MP2}}$ で見積もられる、生体系で重要な分散力に基づく van der Waals 相互作用や CH/ π 相互作用を解析できるようになり、製薬企業を含めた産業界での利用も広がってきている。ここでは、軌道レベルの相互作用解析を可能とする、configuration analysis for fragment interaction (CAFI) と、リガンドとタンパク質の相互作用パターンのクラスター解析を行う visualized cluster analysis of protein-ligand interaction (VISCANA) について紹介する。IFIE 解析の実例については、本特集号の福澤らの稿を参照されたい。

望月により提案された size-consistent/extensive な軌道緩和法である concurrent electron relaxation functional (CERF) [44] を FMO の文脈に応用して開発された CAFI [45] は、生体系あるいは溶液系で重要な水素結合に伴う電荷移動 (CT) に注目して、フラグメント間

の水素結合ネットワークのトポロジーを定量的・可視的に解析する手法である (Figure 10)。

CAFI を ABINIT-MP へ実装することにより、生体系において重要な水素結合の、電子の移動方向まで含めた軌道レベルの解析が可能となった。Figure 11 は (Gly) 5 について分子内の水素結合-NH ... O を CAFI で解析した例である。空孔軌道は赤 青で、粒子軌道

Figure 9. Graphic representation of DsRed (PDB ID: 1ZGO) in solid-ribbon fashion. The pigment moiety located at the center of barrel is drawn with spheres. Hole (lower left graphic) and particle (lower right graphic) natural orbitals of the excited state of interest.

Figure 10. Computational scheme of CAFI.

は緑 黄色で表示されている。ここでは、カルボニル基の軌道から NH 側に電子が移動したことを示している。CAFI により相互作用の大きさだけでなく、電荷移動の向きや移動量についても解析することが可能となった (Table 1)。また、BioStation Viewer [46] に、CAFI の可視化機能を組み込み、グラフィカルな解析を可能にした。

Figure 11. Two pairs of hole orbital and particle orbital concerning CT of Gly3-Gly5 hydrogen-bonding in glycine pentamer.

Figure 12. VISCANA of androgen receptor using BioStation Viewer.

Table 1. CAFI energies (in Hartree) for Gly5 hydrogen bonding in glycine pentamer.

No.	Energy (CT)	Energy (POL)	Donor orbital	Acceptor orbital	Occupation number
1	-0.003055	0.000023	σ lone-pair	σ^*_{NH}	0.00245
2	-0.002260	0.000057	π lone-pair	π^*_{NH}	0.00032

甘利らにより開発された VISCANA は、受容体タンパク質に対して複数のリガンドとの IFIE 解析を行い、得られた IFIE に基づいたクラスター解析により、受容体結合におけるリガンドの類似性を抽出する手法である [33]。

解析するリガンドの種類を ligand 1, ..., ligand L とし各フラグメント (アミノ酸残基) の番号を 1, ..., N とすると IFIE ($\Delta\tilde{E}_{IK}$) を要素とする受容体 - リガンド相互作用マトリクスは次のように表すことができる。

$$\begin{pmatrix} \Delta\tilde{E}_{\text{ligand1},1} & \Delta\tilde{E}_{\text{ligand1},2} & \cdots & \Delta\tilde{E}_{\text{ligand1},N} \\ \Delta\tilde{E}_{\text{ligand2},1} & \Delta\tilde{E}_{\text{ligand2},2} & \cdots & \Delta\tilde{E}_{\text{ligand2},N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \Delta\tilde{E}_{\text{ligandL},1} & \Delta\tilde{E}_{\text{ligandL},2} & \cdots & \Delta\tilde{E}_{\text{ligandL},N} \end{pmatrix} \quad (23)$$

VISCANA では、個々の $\Delta\tilde{E}_{IK}$ を、一つのセルで表示し、その大きさによって色分けすることで受容体 - リガンド相互作用マトリクスを可視化している。例えば、リガンドとアミノ酸残基が結合的に相互作用している ($\Delta\tilde{E}_{IK} < 0$) 場合はセルの色を赤色で表示し、反発的に相互作用している ($\Delta\tilde{E}_{IK} > 0$) 場合は青色で表示している。また、 $\Delta\tilde{E}_{IK}$ の絶対値の大きさに比例するように色の濃さを変えることで、その大きさが視覚的に分かるようにしている。

受容体 - リガンド相互作用マトリクスの各行間の距離 (非類似度) d_{IJ} を、ユークリッド平方距離

$$d_{IJ} = \sum_{K=1}^N \left(\Delta\tilde{E}_{IK} - \Delta\tilde{E}_{JK} \right)^2 \quad (24)$$

で定義すると、 d_{IJ} を用いて階層的クラスター解析を行うことができる。階層的クラスター解析には様々な手法があるが、VISCANA では、クラスターの分離能に優れていた最長距離法をデフォルトにしている。クラスター解析の結果を、樹形図を用いて可視化することは一般的に行われているが、VISCANA では、受容体 - リガンド相互作用マトリクスの行を樹形図と一対一に対応するように並び替え、クラスター解析の結果と IFIE 解析の結果を一つの図として可視化した点に

大きな特徴がある。VISCANA は、FMO 法に基づいた IFIE の解析を目的に開発されたが、受容体 - リガンド相互作用マトリクスが定義できれば、例えば分子力場に基づく相互作用解析にも適用できる。

VISCANA の応用としては、virtual ligand screening (VLS) における候補化合物の選択や、受容体側の機能解析に役立つことが期待される。アンドロゲン受容体と複数のリガンドについて BioStation Viewer [46] を用いた VISCANA による解析を行なった例を Figure 12 に示す。中央のカラムにリガンド分子名とリガンド結合エネルギーがカラースケールで表示されている。その右側にリガンド分子と受容体タンパク質の各アミノ酸残基との相互作用エネルギーの大きさがカラー表示されている。左側には、クラスター解析の結果が樹形図として表示され、相互作用パターンが類似するリガンドが同じクラスターに分けられていることが確認できる。また、リガンド名を選択し "View" ボタンをクリックすることでリガンドと周辺残基との相互作用の状態が表示される。

5 FMO 法の今後の展開

本稿で紹介したように、北浦により提唱された FMO 法は、巨大分子系の電子状態計算法として極めて有効であり、今後のさらなる発展が期待される。スペースの関係で紹介できなかったが、FMO 法に基づいたタンパク質の構造最適化や ab initio MD (FMO-MD) も実用化されつつある [29, 47–51]。RSS21 プロジェクトでは、さらに実用性を高めるため、FMO 法に基づいた QM/MM 法の開発を行っている。

また平成 16 年から開始された JST CREST の「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」では、CASSCF 法、分極率等の物性値の計算 [52]、モデル内殻ポテンシャル (MCP) 法による重元素の取り扱い [53]、FMO-DFT 法の組込み [54]、三体項を考慮した FMO3 法、周期境界条件 FMO(PBC-FMO) 法、解析手法としては石川らによる分散力の寄与を軌道レベルで解析する fragment interaction analysis based on local MP2 (FILM) や、栗崎らによる IFIE map の開発を行っており、プロジェクト終了時には実用的な生体分子計算システムが完成するものと期待している。

これまでは X 線結晶解析構造や最適化構造における真空中の一点計算が主流であったが、今後はダイナミクスと溶媒効果を計算に取り入れることが必須になる

と考えられる。このためには、FMO 法の高速度を生かし、explicit water を考慮した MD (古典 MD (MM-MD), QM/MM-MD, AIMD (QM-MD)) シミュレーションを行い、得られたトラジェクトリからサンプリングした構造 (数 100 ~ 1,000 点) で FMO 計算を行い、種々の物性値の平均値と分散を計算することが有効と考えられる。望月らによる水和ホルムアルデヒドの FMO-MD シミュレーション [51] は、この方向性を示した先駆的研究事例と言えるだろう。

本研究は、文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発プログラム「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発 (RSS21)」プロジェクト及び JST CREST「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」プロジェクトの支援を受けています。また、海洋研究開発機構の支援により、地球シミュレータを利用しています。FMO プログラム ABINIT-MP は、多くの方々の協力により開発が進められています。ここに全員のお名前を挙げることはできませんが、ご協力頂いた皆様に感謝いたします。

参考文献

- [1] M. Challacombe and E. Schwegler, *J. Chem. Phys.*, **106**, 5526-5536 (1997).
- [2] K. Tsuda, H. Kaneko, J. Shimada, T. Takada, *Comp. Phys. Commun.*, **142**, 140-143 (2001).
- [3] F. Sato, T. Yoshihiro, M. Era, H. Kashiwagi, *Chem. Phys. Lett.*, **341**, 645-651 (2001).
Chem. Phys. Lett., **392**, 565-566 (2004).
- [4] T. Inaba, N. Tsunekawa, T. Hirano, T. Yoshihiro, H. Kashiwagi, F. Sato, *Chem. Phys. Lett.*, **434**, 331-335 (2007).
- [5] T. Inaba, F. Sato, *J. Comput. Chem.*, **28**, 984-995 (2007).
- [6] D. G. Fedorov, R. M. Olson, K. Kitaura, M. S. Gordon, S. Koseki, *J. Comput. Chem.*, **25**, 872-880 (2004).
- [7] D. G. Fedorov and K. Kitaura, *J. Chem. Phys.*, **120**, 6832-6840 (2004).
- [8] D. G. Fedorov and K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.*, **389**, 129-134 (2004).
- [9] D. G. Fedorov and K. Kitaura, *J. Chem. Phys.*, **121**, 2483-2490 (2004).
- [10] D. G. Fedorov and K. Kitaura, *J. Chem. Phys.*, **122**, 054108 (2005).
- [11] D. G. Fedorov, T. Ishida, K. Kitaura, *J. Phys. Chem. A*, **109**, 2638-2646 (2005).
- [12] D. G. Fedorov and K. Kitaura, *J. Chem. Phys.*, **123**, 134103 (2005).
- [13] T. Ikegami, T. Ishida, D. G. Fedorov, K. Kitaura, Y. Inadomi, H. Umeda, M. Yokokawa, S. Sekiguchi, Proc. of SC|05, IEEE Computer Society, 2005.
<http://sc05.supercomputing.org/schedule/pdf/pap138.pdf>
- [14] T. Nemoto, D. G. Fedorov, M. Uebayasi, K. Kanazawa, K. Kitaura, Y. Komeiji, *Comput. Biol. Chem.*, **29**, 434-439 (2005).
- [15] T. Ishida, D. G. Fedorov, and K. Kitaura, *J. Phys. Chem. B*, **110**, 1457-1463 (2006).
- [16] D. G. Fedorov, K. Kitaura, H. Li, J. H. Jensen, M. S. Gordon, *J. Comput. Chem.*, **27**, 976-985 (2006).
- [17] D. G. Fedorov, K. Kitaura, *Modern methods for theoretical physical chemistry of biopolymers*, ed. by E. B. Starikov, J. P. Lewis, S. Tanaka, Elsevier, Amsterdam (2006), pp. 3-38.
- [18] D. G. Fedorov, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.*, **433**, 182-187 (2006).
- [19] D. G. Fedorov, K. Kitaura, H. Li, J. H. Jensen, M. S. Gordon, *J. Comput. Chem.*, **27**, 976-985 (2006).
- [20] D. G. Fedorov and K. Kitaura, *J. Comput. Chem.*, **28**, 222-237 (2007).
- [21] D. G. Fedorov, K. Ishimura, T. Ishida, K. Kitaura, P. Pulay, S. Nagase, *J. Comput. Chem.*, DOI 10.1002/jcc.20645.
- [22] Y. Komeiji, T. Ishida, D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Comput. Chem.*, DOI 10.1002/jcc.20686.
- [23] H. Sekino, Y. Sengoku, S. Sugiki and N. Kurita, *Chem. Phys. Lett.*, **378**, 589-597 (2003).

- [24] S. Sugiki, N. Kurita, Y. Sengoku and H. Sekino, *Chem. Phys. Lett.*, **382**, 611-617 (2003).
- [25] S. Sugiki, M. Matsuoka, R. Usuki, Y. Sengoku, N. Kurita, H. Sekino, S. Tanaka, *J. Theor. Comput. Chem.*, **4**, 183-195 (2005).
- [26] K. Kitaura, T. Sawai, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, *Chem. Phys. Lett.*, **312**, 319-324 (1999).
- [27] K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, *Chem. Phys. Lett.*, **313**, 701-706 (1999).
- [28] T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, Y. Akiyama, M. Uebayasi, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.*, **318**, 614-618 (2000).
- [29] K. Kitaura, S. Sugiki, T. Nakano, Y. Komeiji, M. Uebayasi, *Chem. Phys. Lett.*, **336**, 163-170 (2001).
- [30] T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, K. Fukuzawa, Y. Akiyama, M. Uebayasi, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.*, **351**, 475-480 (2002).
- [31] T. Nakano, Y. Mochizuki, K. Fukuzawa, S. Amari, S. Tanaka, *Modern methods for theoretical physical chemistry of biopolymers*, ed. by E. B. Starikov, J. P. Lewis, S. Tanaka, Elsevier, Amsterdam (2006), pp. 39-52.
- [32] T. Ishikawa, Y. Mochizuki, K. Imamura, T. Nakano, H. Mori, H. Tokiwa, K. Tanaka, E. Miyoshi, S. Tanaka, *Chem. Phys. Lett.*, **430**, 361-366 (2006).
- [33] S. Amari, M. Aizawa, J. Zhang, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, Y. Iwasawa, K. Nakata, H. Chuman, T. Nakano, *J. Chem. Inf. Model.*, **46**, 221-230 (2006).
- [34] S. Obara and A. Saika, *J. Chem. Phys.*, **84**, 3963-3974 (1986).
- [35] Y. Mochizuki, M. Matsumura, T. Yokura, Y. Hirahara, and T. Imamura, *J. Nucl. Sci. Tech.*, **39**, 195-199 (2002).
- [36] Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Koikegami, S. Tanimori, Y. Abe, U. Nagashima, K. Kitaura, *Theor. Chem. Acc.*, **112**, 442-452 (2004).
- [37] Y. Mochizuki, S. Koikegami, T. Nakano, S. Amari, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.*, **396**, 473-479 (2004).
- [38] K. Fukuzawa, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, A. Kato, T. Nakano and S. Tanaka, *J. Comput. Chem.*, **27**, 948-960 (2006).
- [39] K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Tanaka, K. Kitaura, and T. Nakano, *J. Phys. Chem. B*, **110**, 16102-16110 (2006).
- J. Phys. Chem. B*, **110**, 24276-24276 (2006).
- [40] M. Head-Gordon, R. J. Rico, M. Oumi and T. J. Lee, *Chem. Phys. Lett.*, **219**, 21-29 (1994).
- [41] Y. Mochizuki, S. Koikegami, S. Amari, K. Segawa, K. Kitaura, T. Nakano, *Chem. Phys. Lett.*, **406**, 283-288 (2005).
- [42] Y. Mochizuki, K. Tanaka, K. Yamashita, T. Ishikawa, T. Nakano, S. Amari, K. Segawa, T. Murase, H. Tokiwa, M. Sakurai, *Theor. Chem. Acc.*, **117**, 541-553 (2007).
- [43] Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Amari, T. Ishikawa, K. Tanaka, M. Sakurai and S. Tanaka, *Chem. Phys. Lett.*, **433**, 360-367 (2007).
- [44] Y. Mochizuki, *Chem. Phys. Lett.*, **410**, 165-171 (2005).
- [45] Y. Mochizuki, K. Fukuzawa, A. Kato, S. Tanaka, K. Kitaura, T. Nakano, *Chem. Phys. Lett.*, **410**, 247-253 (2005).
- [46] 加藤昭史, 福澤薫, 望月祐志, 甘利真司, 中野達也, *可視化情報学会誌*, **26**, 124-129 (2006).
- [47] Y. Komeiji, T. Nakano, K. Fukuzawa, Y. Ueno, Y. Inadomi, T. Nemoto, M. Uebayasi, D. G. Fedorov, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.*, **372**, 342-347 (2003).
- [48] Y. Komeiji, Y. Inadomi, T. Nakano, *Comput. Biol. Chem.*, **28**, 155-161 (2004).
- [49] T. Ishimoto, H. Tokiwa, H. Teramae and U. Nagashima, *Chem. Phys. Lett.*, **387**, 460-465 (2004).
- [50] T. Ishimoto, H. Tokiwa, H. Teramae, U. Nagashima, *J. Chem. Phys.*, **122**, 094905 (2005).
- [51] Y. Mochizuki, Y. Komeiji, T. Ishikawa, T. Nakano and H. Yamataka, *Chem. Phys. Lett.*, **437**, 66-72 (2007).

- [52] Y. Mochizuki, T. Ishikawa, K. Tanaka, H. Tokiwa, T. Nakano, S. Tanaka, *Chem. Phys. Lett.*, **418**, 418-422 (2006).
- [53] T. Ishikawa, Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Amari, H. Mori, H. Honda, T. Fujita, H. Tokiwa, S. Tanaka, Y. Komeiji, K. Fukuzawa, K. Tanaka and E. Miyoshi, *Chem. Phys. Lett.*, **427**, 159-165 (2006).
- [54] Y. Shimodo, K. Morihashi, T. Nakano, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **770**, 163-168 (2006).

Application of Fragment Molecular Orbital (FMO) Method to Nano-Bio Field

Tatsuya NAKANO^{a,b,*}, Yuji MOCHIZUKI^{b,c}, Shinji AMARI^d, Masato KOBAYASHI^e,
Kaori FUKUZAWA^{b,f} and Shigenori TANAKA^{b,g}

^aDivision of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences

1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

^bCREST Project, Japan Science and Technology Agency

4-1-8 Honcho, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan

^cDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Rikkyo University

3-34-1 Nishi-ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 171-8501, Japan

^dInstitute of Industrial Science, The University of Tokyo

4-6-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8505, Japan

^eAdvanceSoft, Center for Collaborative Research, The University of Tokyo

4-6-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8904, Japan

^fMizuho Information and Research Institute, Inc.

2-3 Kanda Nishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8443, Japan

^gGraduate School of Science and Technology, Kobe University

1-1 Rokkodai, Nada-ku, Kobe City, Hyogo 657-8501, Japan

*e-mail: nakano@nihs.go.jp

Kitaura *et al.* (*Chem. Phys. Lett.* **312**, 319-324 (1999)) have proposed an ab initio fragment molecular orbital (FMO) method by which large molecules such as proteins can be easily treated with chemical accuracy. In the ab initio FMO method, a molecule or a molecular cluster is divided into fragments, and the MO calculations on the fragments (monomers) and the fragment pairs (dimers) are performed to obtain the total energy that is expressed as a summation of the fragment energies and inter-fragment interaction energies (IFIEs). In this paper, we provide a brief description of the ab initio FMO method and demonstrate recent applications in the nano-bio field.

Keywords: Fragment molecular orbital method, MP2, CIS(D), CAFI, VISCANA, ABINIT-MP