

FMO 法における局在化 MP2 法を用いた相互作用解析： FILM の開発と応用

石川 岳志^{1,2}, 望月 祐志^{1,2}, 甘利 真司⁴, 中野 達也^{2,3}, 常盤 広明¹, 田中 成典^{2,5}, 田中 皓^{2,4,6}

(立教大・理¹, JST-CREST², 国立衛生研³, 東大生産研⁴,
神戸大院⁵, アドバンスソフト⁶)

【序論】

近年、計算機の発達に伴い、生体分子を中心とする巨大分子系に量子力学的な手法が適用され、その有用性が示されつつある。北浦等¹によって開発された Fragment Molecular Orbital (FMO) 法は、このような計算において、非常に有効な手法の 1 つである。FMO 法では、分子全体を小さなフラグメントに分割し、フラグメント単体 (モノマー) およびペア (ダイマー) の計算から全体の物理量を算出する。そのため、従来の方法に比べて計算量を大幅に減少させることが可能となる。また、フラグメント間の相互作用エネルギー (IFIE) が定義され、タンパク質 – リガンド間の相互作用解析などにおいて有効であることが報告されている。さらに、電子相関を取り込む手法を導入することで、生体分子などで重要であるファンデルワールス (vdw) 相互作用を解析することが可能となる。本研究では、FMO 法に局在化 MP2 (LMP2) 法を導入し、vdw 相互作用を軌道レベルまで分解し解析する手法 (FILM) を開発した²。LMP2 法では、電子相関エネルギーが局在化した軌道間のペア相関エネルギーの和として記述される。そのため、フラグメント間の vdw 相互作用をより詳細に解析することが可能となる。また、BSSE を大幅に減少させることが知られており、この特徴は、相互作用解析において非常に有効であると期待される。

本発表では、FILM の手法および BSSE などの検証計算について述べ、生体分子への応用例として、HIV-1 プロテナーゼのロピナビル複合体に関する相互作用解析の結果を示す。

【手法】

LMP2 の実装は、Pulay および Werner 等によって開発された手法とアルゴリズムに従っているが、FMO 法に導入する際、以下の 2 つの改良を行った²。

- フラグメントの切断に伴う projected atomic orbital の定義の修正
- 相互作用解析に伴う新たな閾値の導入

また、IFIE は、通常の MP2 法を用いた FMO 計算ではダイマー計算とモノマー計算の差で与えられるが、LMP2 法の場合はフラグメント間のペア相関エネルギーの和として定義される²。

【結果】

本研究では、ロピナビル分子から 5.0 bohr 以内に存在するアミノ酸残基のうち、14 残基を選択し、それらとロピナビル分子の相互作用解析を行った。図 1 に、HIV-1 プロテナーゼのロピナビル複合体に関する IFIE を示す。D25 のような極性をもった残基は、ロピナビル分子との安定化に大きく寄与していると考えられ、それは、HF 計算で得られた IFIE から確認することができる。

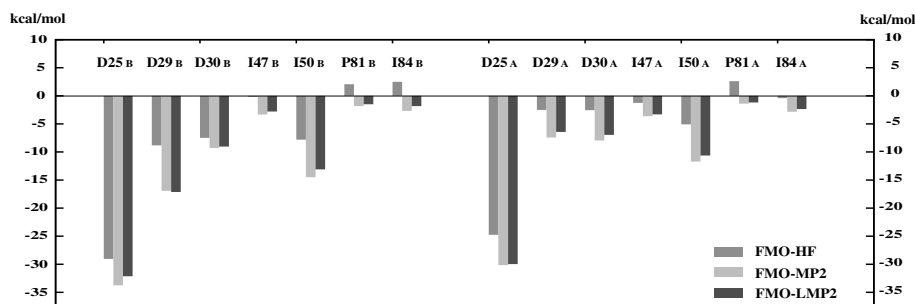


図 1 : HF 法、MP2 法および LMP2 法による IFIE。6-31G*を使用。

一方、P81 や I84 といった残基は、HF 計算の IFIE からは安定化に寄与していないが、MP2 計算および LMP2 計算を行うことにより vdw 相互作用を取り込むと、安定化に寄与するという結果になる。序論でも述べたが、生体分子において、このような vdw 相互作用は極めて重要な働きをしていると考えられている。我々が開発した FILM を用いると、vdw 相互作用をさらに詳細に解析することが可能となる。以下では、I84_B との相互作用に注目し FILM の適用例を示す。図 2 は、ロピナビル分子と I84_B の間で最も安定化に寄与している 3 つの軌道ペアとそのエネルギーを示している。

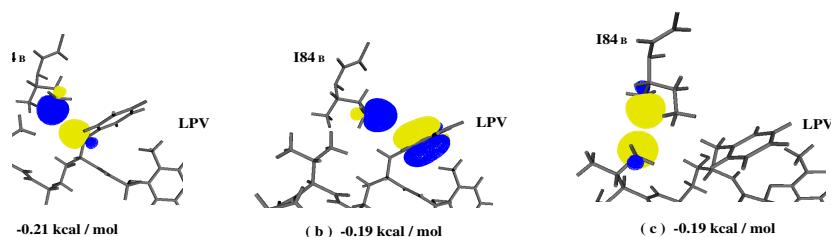


図 2 : 最も安定化に寄与している 3 つの軌道ペアとペア相関エネルギー

(a) および (c) は CH 結合間の相互作用であり、(b) は CH 結合とベンゼン環の π 軌道との相互作用を示している。また、各部位ごとにペア相関エネルギーの和を取ることによって、ロピナビル分子のどの部位がどれほど安定化寄与しているかを調べることができる。

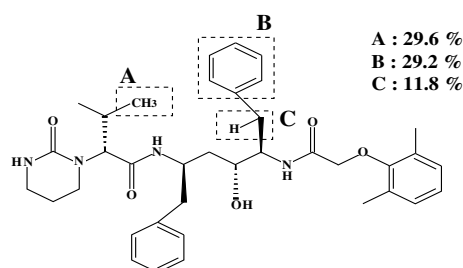


図 3 : I84_B との安定化に寄与している 3 つの部位とそのエネルギー

図 3 は、ロピナビル分子のうち、I84_B との安定化に最も大きく寄与している 3 つの部位と、全体の安定化エネルギーに対する割合を示したものである。この解析の詳細に関しては当日発表する。本研究は、JST-CREST プロジェクト、東大生産研・文科省 IT プロジェクト「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」の支援を受けている。

¹ K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, Chem. Phys. Lett. 313(1999)701

² T. Ishikawa, Y. Mochizuki, S. Amari, T. Nakano, H. Tokiwa, S. Tanaka, and K. Tanaka, Theo. Chem. Acc. in press : DOI 10.1007/s00214-007-0374-7