

3E15

フラグメント分子軌道法に基づいた部分構造最適化アルゴリズム

(国立衛研¹, 東大・生産研², アドバンスソフト³, 立教大・理⁴)

○中野達也^{1,2}, 小林将人³, 小川哲司³, 長谷川浩司³, 日野理³, 望月祐志^{2,4}

【序】北浦により提唱されたフラグメント分子軌道(FMO)法[1-5]は、その高速性だけでなく、分子間相互作用解析ツールとしての有用性から、創薬分野での普及が進んでいる[6, 7]。しかしながら FMO 法を以てしても、タンパク質全体の構造最適化を行うことは、計算量や収束性の問題から容易ではない。また、力場による構造最適化では、ファーマコホア（医薬品分子の結合部位）に金属イオン等が含まれる系では精度的に不十分な場合が多く、タンパク質のような巨大分子系にも適用可能な、量子化学計算に基づいた構造最適化法の必要性が高まっている。本研究では、ドラッグデザインにおいては、ファーマコホアの構造最適化だけでも実用上十分な場合が多いことに着目し、FMO 法に基づいた高速な部分構造最適化アルゴリズムについて開発を行った。

【方法】現在開発中の部分構造最適化法は、Fedorov らの多層 FMO 法[8, 9]に基づいているが、部分構造の原子座標のエネルギー勾配を効率的に計算するために修正を行っている。アルゴリズムの概要を以下に示す。

1. 系を構成するフラグメントを三つの領域に分ける。
A: 構造最適化領域
B: Buffer 領域（原子座標は固定。領域 A と領域 C のフラグメント間は、dimer-es 近似[10, 11]が適用されるように設定する。このようにすると、領域 A のフラグメントと領域 C のフラグメント間は、静電相互作用のみを考慮すればよいことになる）
C: 構造固定領域
2. 初期構造で、monomer self consistent charge (SCC)計算を実行し、フラグメント（モノマー）の初期電子密度を得る。
3. フラグメント IJ 間の相互作用エネルギーを $\Delta\tilde{E}_{IJ}$ 、周囲のフラグメントとの静電相互作用エネルギーを除いたモノマー I のエネルギーを E_I' とすると、部分構造最適化の際のエネルギー E^{partial} は、

$$E^{\text{partial}} = \sum_{\substack{I>J \\ I, J \in A \cup B}} \Delta\tilde{E}_{IJ} + \sum_{I \in A \cup B} E_I' + \sum_{I \in A} \sum_{J \in C} \Delta\tilde{E}_{IJ} \quad (1)$$

となる。

4. エネルギー勾配 $\partial E^{\text{partial}}/\partial\alpha$ を計算し、領域 A の原子座標を更新する。
5. 領域 A, B で monomer SCC, dimer SCF 計算を実行し、エネルギーおよびエネルギー勾配を計算し、領域 A の原子座標を更新する(領域 C のモノマー電子密度は、ステップ 2 で得られた値のまま更新しない)。
6. 部分構造が収束していなければステップ 5 へ戻る。

このアルゴリズムをポリペプチドに適用したところ、系全体でエネルギー勾配を計算して部分構造最適化した場合に比べて、1/2~1/3 程度の計算時間で部分最適化構造を得ることができた。現在、更に高速化するための改良を行っている。タンパク質へ適用した例については、当日報告したい。

また、FMO 法に基づいた部分構造最適化法は、FMO 法に基づいた QM/MM 法の布石となっている。FMO 法の場合、QM 領域を水素原子でキャップするような操作は不要であるが、QM 領域と MM 領域をスムーズに接続するためには、他の QM/MM 法と同様に種々の工夫が必要であり、現在定式化を含めて検討中である。

【謝辞】本研究の一部は、文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトにおいて実施された。

【参考文献】

- [1] K. Kitaura, T. Sawai, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, *Chem. Phys. Lett.* **312**, 319-324 (1999).
- [2] K. Kitaura, E. Ikee, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, *Chem. Phys. Lett.* **313**, 701-706 (1999).
- [3] D. G. Fedorov, K. Kitaura, in *Modern methods for theoretical physical chemistry of biopolymers*, E. B. Starikov, J. P. Lewis, S. Tanaka, Eds., Elsevier (2006) pp. 3-38.
- [4] T. Nakano, Y. Mochizuki, K. Fukuzawa, S. Amari, S. Tanaka, in *Modern methods for theoretical physical chemistry of biopolymers*, E. B. Starikov, J. P. Lewis, S. Tanaka, Eds., Elsevier (2006) pp. 39-52.
- [5] D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Phys. Chem. A* **111**, 6904-6914 (2007).
- [6] I. Nakanishi, D. G. Fedorov, K. Kitaura, *Proteins* **68**, 145-158 (2007).
- [7] T. Ozawa, K. Okazaki, *J. Comput. Chem.* DOI 10.1002/jcc.20998.
- [8] D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Chem. Phys.* **122**, 054108 (2005).
- [9] D. G. Fedorov, T. Ishida, K. Kitaura, *J. Phys. Chem. A* **109**, 2638-2646 (2005).
- [10] T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, Y. Akiyama, M. Uebayasi, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.* **318**, 614-618 (2000).
- [11] T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, K. Fukuzawa, Y. Akiyama, M. Uebayasi, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.* **351**, 475-480 (2002).