

# 1B01

## 量子化学に基づいた二万原子規模の構造最適化と相互作用解析

(産総研) Omitri G. Fedorov

### 【序】

フラグメント分子軌道 (FMO) 法では、巨大系を残基等に分割し、フラグメントとその二量体の量子化学計算を行い、全系のエネルギー  $E$  とその勾配を得る [1, 2]。

$$E = \sum_{I=1}^N E_I + \sum_{I>J} \Delta E_{IJ}$$

$$\Delta E_{IJ} = E_{IJ} - E_I - E_J$$

ここで  $E_I$  と  $E_{IJ}$  はフラグメント  $I$  と二量体  $IJ$  のエネルギーである。

$$H_X \Psi_X = E_X \Psi_X$$

$$H_X = H'_X + \sum_{L \neq I} V_L + \sum_{i=1}^{\text{bonds}} P_X^i,$$

$$V_L = -\sum_{\alpha \in L} \frac{Z_\alpha}{|r - R_\alpha|} + \int \frac{\rho_L(r')}{|r - r'|} dr'$$

$$P_X^i = B \sum_{b \in i(X)} |\varphi_b\rangle\langle\varphi_b|, \quad B = 10^{+6}$$

$V_L$  は  $L$  フラグメントによる静電場、 $P_X$  は切った結合の射影演算子 ( $X=I, IJ$ )。

FMO 法では、フラグメント電子状態を無撞着的に決めて (FMO1)、それに二体補正 ( $\Delta E_{IJ}$ ) を加える。FMO 法は多階層化され、階層毎に波動関数と基底関数を指定出来る。

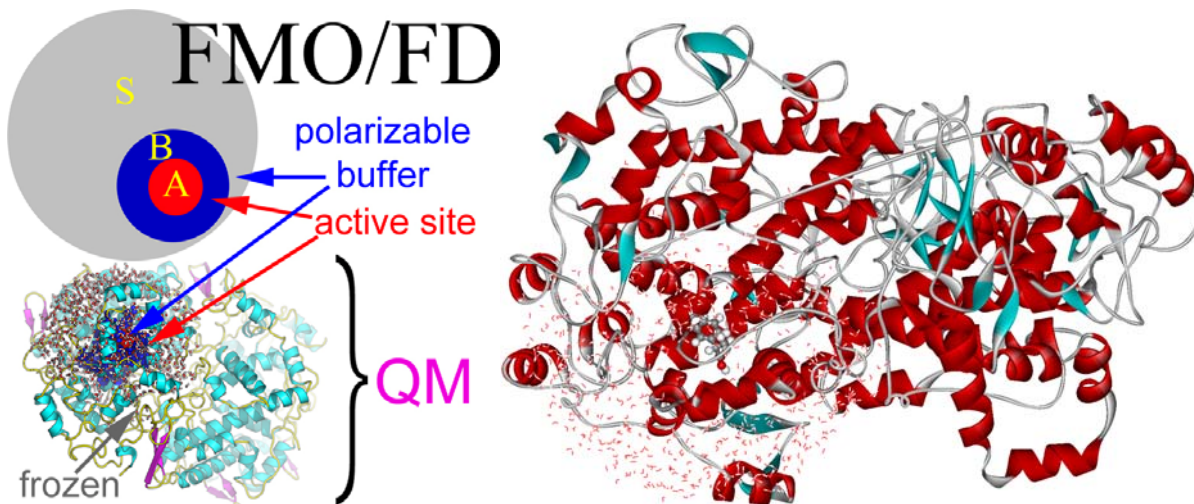
複合体等の為、二階層の FMO 法に基づいた高速構造最適化の FMO/FD 法を開発した [3]。

### 【方法】

FMO/FD 法では、全てのフラグメント ( $S$ , 全体) を三つの領域に分ける。

1. F (固定領域)
2. B (可分極領域)
3. A (活性領域)、 $A \subseteq B \subseteq S$ 、 $B \cup F = S$

F は第一階層と定義し、B は第二階層である。A は B の一部となる。

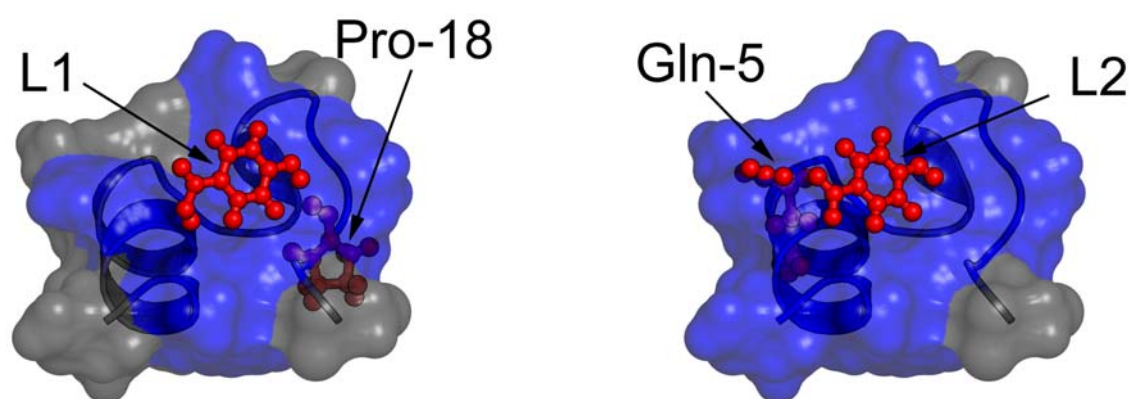


構造最適化中 A 領域の原子のみ動ける。計算を下記の様に行う。

1. 初期構造作成
2. 全体 (S) の計算を第一階層の FM01 で行う。即ち、多体分極効果を初期構造で取り込む。
3. B 領域の計算を第二階層の指定で行う。そこで、F からの静電場を入れ込む (2) で見積もった多体分極)。
4. 勾配を計算し、新しい構造を決める。収束していない場合、(3)に戻る。

#### 【結果】

A, B 領域の大きさの影響を Trp 籠 (1L2Y) の蛋白質と基質 (L1=*o*-PhOHC00H, L2=*o*-PhOHC00<sup>-</sup>) の複合体で調べた。結果は、荷電基質の影響が長距離に及び、大きい B 領域 (青) を必要とする。1L2Y の基質認識について、解析を行った。



応用例として、19471 原子から成る prostaglandin H(2) synthase-1 と可逆競合阻害剤 ibuprofen の複合体 (PDB: 1EQG) の構造最適化を (B=B3LYP-D/6-31G\*, F=RHF/STO-3G) で行った。D は Grimme による経験分散力計算法を示す。B 可分極領域には 532 原子があった。

基質の座標のみ最適化するには、6 台 2.83 GHz Xeon (合計 48 CPU core) の並列計算機で 32 時間掛かった。FM0/FD は GAMESS で無償公開されている。

#### 【結論】

FM0/FD を以って巨大系の部分構造最適化が出来る様になった。力場を使わず、全部量子化学計算である為、一般性がある。将来に、FM0/FD を創薬等に活躍させたい。

#### 参照

[1] <http://staff.aist.go.jp/d.g.fedorov/fmo/main.html>

[2] *The fragment molecular orbital method: practical applications to large molecular systems*, D. G. Fedorov, K. Kitaura, Eds., CRC Press, Boca Raton, FL, 2009, 288 pages.

[3] D. G. Fedorov, Y. Alexeev, K. Kitaura, *J. Phys. Chem. Lett.* 2 (2011) 282-288.