

FMO 計算におけるフラグメント分割法の詳細検討

(立教大-理¹, 東大-生産研², 日大-松戸歯³) ○坂口 正貴¹, 望月 祐志^{1,2}, 福澤 薫^{2,3}

“Detailed investigation of fragmentation scheme in FMO calculations”

(Rikkyo Univ., Fac. Sci.¹, Univ. Tokyo, IIS², Nihon Univ. Matsudo Sch. Dent.³)○Masataka Sakaguchi¹, Yuji Mochizuki², Kaori Fukuzawa³

【序】 フラグメント分子軌道 (FMO) 法[1-3]は、タンパク質の全量子論的な計算手法として最も普及している手法の一つである。ここで、対象系の共有結合の切断を伴うフラグメント分割は、これまでは慣例として sp^3 混成の炭素原子(BDA と呼ばれる[4])にて行われている。タンパク質では構成する各アミノ酸残基の C_α を BDA として分割することになるため、Fig. 1 のようにペプチド結合で分かれる生化学的なアミノ酸残基単位とフラグメント単位に“ズレ”が生じ、FMO 法の文脈から得られるフラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)[3]の解析結果が生化学的な直観に従わないということが起こり得る。切断を sp^3 炭素で試みた先行報告には文献[5,6]があるが、後者ではインフルエンザウィルス HA の抗体による認識に関する Thr83 と Trp94 の IFIE において慣例型ではなく、ペプチド結合部の

sp^2 混成のカルボニル炭素で切断を行わないと“不合理な結果”となることが示されているが、系統的な検証はなされてはいなかった。そこで、この新規の分割法による影響を慣例型と比較しつつ詳細に検討した。

【計算】 ABINIT-MP プログラム [3]を用い、4 体のフラグメント展開まで補正した FMO4-MP2 レベル [7,8]で計算を行った。本要旨では、紙面の関係から 10 残基のシニョリン、女性ホルモン受容体の 50 残基モデルの二つの結果を示す。用いた基底関数は、各々 6-31G* と 6-31G である。

【結果】 シニョリンでは、環境静電ポテンシャル(ESP)の扱いで、①AOC 近似[9]無し、②有り、③連続多重極展開(CMM)による評価の三通りを試み、通常 MO 計算による全エネルギーの誤差を評価した。計算結果を Table 1 にまとめる。文献[7]から期待されるように、FMO2 では誤差は ESP の扱いに拠らずに大きい、FMO4 では新規の切断法でも全く問題ないことが確かめられた。

次に、Fig. 2 に女性ホルモン受容体の活性部位にある Leu346 と Thr347 の FMO4-IFIE[8]の値を示す(ESP 条件は①)。主鎖分割の場合、ペプチド結合部位の水素結合の影響で値が異なることが見える。主鎖/側鎖を分離する場合、両分割法の差異はより顕在化されており、FMO4 の高い空間解像度を活かした解析を行う際には、新規分割の方がベターであると考えられる。

【謝辞】 本研究は、「HPCI 戦略プログラム 分野 4」と「立教大学 SFR」から支援を受けている。また、ご協力・支援いただいた渡邊千鶴氏と中野達也氏に深謝する。

Fig. 1. フラグメント分割の仕方

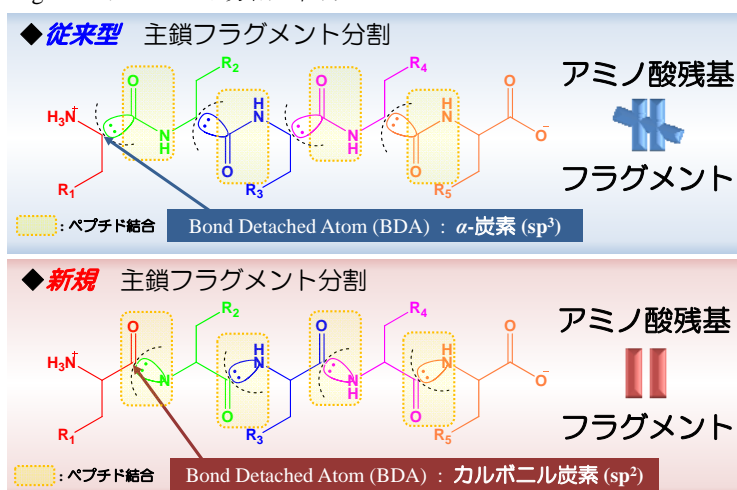
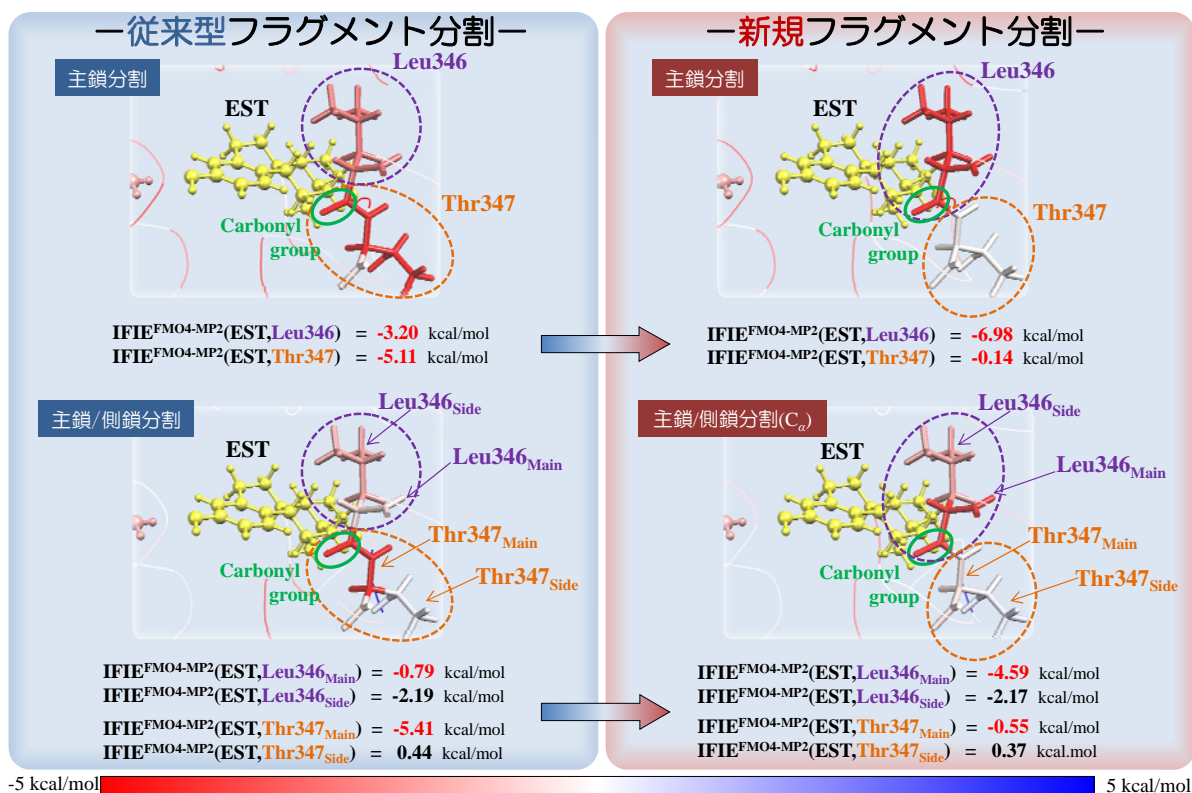


Table 1. シニョリンにおける全エネルギーの計算誤差 (通常のMO計算値を基準)

近似方法	分割方法 (薄青：従来型、薄赤：新規)	全エネルギーの誤差 [kcal/mol]		
		FMO2	FMO3	FMO4
① ESP近似なし	主鎖分割	13.74	0.50	0.35
	主鎖/側鎖分割	1012.37	-3.96	0.66
	主鎖分割	65.09	3.05	0.17
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _α)	777.72	10.37	0.55
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _β)	226.63	9.76	-0.08
② ESP-AOC近似	主鎖分割	18.01	2.80	1.16
	主鎖/側鎖分割	963.17	-9.98	0.13
	主鎖分割	71.70	5.67	0.05
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _α)	834.02	16.21	3.27
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _β)	206.55	21.23	-3.14
③ CMM	主鎖分割	13.59	0.78	0.10
	主鎖/側鎖分割	1012.36	-3.93	0.63
	主鎖分割	65.09	3.05	0.18
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _α)	777.70	10.41	0.49
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _β)	226.61	9.80	-0.11

Fig. 2. 女性ホルモン受容体におけるLeu346とThr347のIFIEの比較



【文献】 [1] "The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems", (2009, CRC). [2] D. G. Fedorov et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14** (2012) 7562. [3] S. Tanaka, et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16** (2014) 10310. [4] T. Nakano et al., *Chem. Phys. Lett.* **318** (2000) 614. [5] K. Tamura et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **80** (2007) 721. [6] Yoshioka et al., *Theor. Chem. Acc.* **130** (2011) 1197. [7] T. Nakano et al., *Chem. Phys. Lett.* **523** (2012) 128. [8] C. Watanabe et al., *J. Mol. Graphics Mod.* **41** (2013) 31. [9] T. Nakano et al., *Chem. Phys. Lett.* **351** (2002) 475.