

【序】我々は、数千原子からなる分子・分子集合体の *ab initio* 計算を可能とする近似的計算方法 (フラグメント MO 法; FMO 法) を開発している。¹⁾ FMO 法は、分子・分子集合体を小さなフラグメントに分割し、フラグメント (モノマー) とフラグメントペア (ダイマー) について MO 計算を行うだけで、全系の全エネルギーとプロパティが計算できる方法である。この方法は、通常の *ab initio* 計算の結果を非常に精度よく再現する。また、高効率並列計算が可能なことも一つの特徴である。現在開発中の FMO 法を組み込んだ Gamess によると、128 台の PC で並列化効率 80~90% を達成している。このシステム (CPU は Pentium3 の 1GHz、FastEthernet 接続) による lysozyme (約 2000 原子系) の 1 点計算 (FMO-HF/STO-3G) の elapsed time は約 30 分である。

FMO 法を用いると数千から数万原子系の HF/double- 程度の 1 点計算は容易に行える段階にあるが、実用的には、より大きな基底関数で電子相関まで考慮して、さらに構造最適化や分子動力学シミュレーションを行うことを考えると、より一層高速な計算方法が必要となる。数千原子系全体を *ab initio* 法で扱って、このような計算が行える用途は今のところたっていない。現実的なアプローチとしては、ONIOM 法²⁾ のような量子・量子、量子・古典ハイブリッド法が有用である。系の重要な部分は電子相関レベルで、その他の部分は HF レベルで、さらには大部分のあまり重要でない部分は古典力場で扱うことにより、大規模系の高速な計算が可能となる。本発表では、分子を分割して計算するという FMO 法の特徴を生かした ONIOM 法様のハイブリッド法について報告する。

【方法】まず、FMO 法の概要について述べる。FMO 法は、分子や分子集合体をいくつかの小さなフラグメントに分割し、フラグメント (モノマーと呼ぶ) とフラグメントペア (ダイマーと呼ぶ) について *ab initio* MO 計算を行うだけで、全系のエネルギーとプロパティを計算する方法である。一般的にフラグメントサイズを小さくするとエラー (通常の *ab initio* MO 計算結果との差) が大きくなり、10~20 原子程度 (ポリペプチドでは、2 アミノ酸残基程度) 以上にとると、全エネルギーのエラーは数 kcal/mol 程度となる。モノマーとダイマーの計算は、通常の *ab initio* MO 計算とほぼ同様である。Hartree-Fock (HF) レベルでは、次式を解けば良い。

$$\tilde{\mathbf{F}}^x \mathbf{C}^x = \mathbf{S}^x \mathbf{C}^x \sim x, \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{F}}^x &= \tilde{\mathbf{H}}^x + \mathbf{G}^x, \\ \tilde{H}_{\mu\nu}^x &= H_{\mu\nu}^x + V_{\mu\nu}^x + \sum_i B_i \langle \mu | h_i | \nu \rangle, \end{aligned} \quad (2)$$

x はモノマー ($x=I$) またはダイマー ($x=IJ$) を示す。一電子ハミルトニアンに加えた射影演算子項は、フラグメント境界にある原子の基底関数をフラグメントに割り振る働きをする。また、 V は静電ポテンシャルである。通常の HF 法と異なるのは、例えば、モノマー I の計算には、 I 以外のすべてのモノマーからの静電ポテンシャルが含まれることである。同様に、ダイマー IJ の計算には、 IJ 以外の全てのモノマーからの静電ポテンシャルが含まれる。分子の全エネルギーは、モノマーとダイマーの全エネルギー、 E_I と E_{IJ} を用いて、次式により計算する。

$$E = \sum_{I>J} E_{IJ} - (N-2) \sum_I E_I \quad (3)$$

E_x に含まれる静電相互作用エネルギーをまとめると、式(3)は次ぎのようにフラグメント間相互作用エネルギー、 $\Delta\tilde{E}_{IJ}$,を用いて書きかえることができる。³⁾

$$E = \sum_I \tilde{E}_I + \sum_{I>J} \Delta\tilde{E}_{IJ} \quad (4)$$

FMO 法を用いた融合法では、FMO 法のフラグメント境界に合わせて領域を設定することにより、波動関数や基底関数を混在させることが容易にできる。また、最も低レベルの領域に分子力場を採用して、QM/MM 法として用いることができる。全系のエネルギー計算には次式を用いる。

$$\begin{aligned} E = & \left(\sum_{I \in L1} \tilde{E}_I^{FMO(L1)} + \sum_{I \in L1} \sum_{I'(>I) \in L1} \Delta\tilde{E}_{II'}^{FMO(L1)} \right) \\ & + \left(\sum_{J \in L2} \tilde{E}_J^{FMO(L2)} + \sum_{J \in L2} \sum_{J'(>J) \in L2} \Delta\tilde{E}_{JJ'}^{FMO(L2)} \right) + \sum_{J \in L2} \sum_{I \in L1} \Delta\tilde{E}_{JI}^{FMO(L2)} \\ & + \left(\sum_{K \in L3} E_K^{MM} + \sum_{K \in L3} \sum_{K'(>K) \in L3} \Delta E_{KK'}^{MM} \right) + \sum_{K \in L3} \sum_{J \in L2} \Delta E_{KJ}^{MM} + \sum_{K \in L3} \sum_{I \in L1} \Delta E_{KI}^{MM} \end{aligned} \quad (5)$$

現在、汎用なコードを Gamess に組込んでいところであるが、現バージョンの量子・量子融合法では、基底関数は任意のものを混在させることができ、波動関数は、HFをはじめ、DFT、MP2、MCSCFを混在させることができる。さらに、IMOMM⁴⁾タイプのQM/MM計算が行える。QM/MMについては、領域境界を水素原子でキャップしなくてすむ方法を開発中である。

【結果】HF レベルで基底関数を混在させて、lysozyme と tri-[N-acetyl-glucosamine]複合体(図 2)における、タンパク質とリガンドの相互作用エネルギーを計算した。リガンドとリガンドを取り巻く 16 アミノ酸残基を FMO-HF/6-31G で、その他の部分は FMO-HF/STO-3G を適用した。スーパーモレキュール計算で求めた分子間相互作用エネルギーは - 88.9kcal/mol となり、全系を FMO-HF/6-31G で計算して得られた相互作用エネルギー - 87.6kcal/mol と極めて近い値が得られた。(約 1kcal/mol の過大評価。ちなみに、全系を FMO-HF/STO-3G で計算した場合の相互作用エネルギーは - 53.4kcal/mol) これにより融合法の精度に関する検証はできたが、問題点としては、基底を混合した計算では収束性が悪くなり、モノマー SCF の収束に約 100 サイクルかかったため、計算時間の大幅な短縮にはならなかった。現在、この点について改良を進めている。

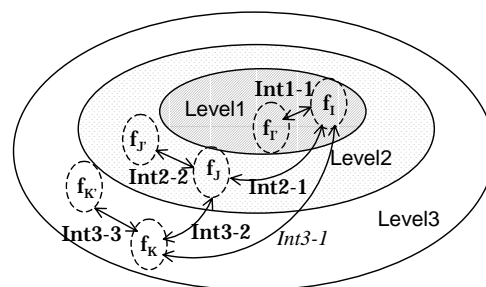


図 1 領域分割と領域間の相互作用エネルギー計算の概念図

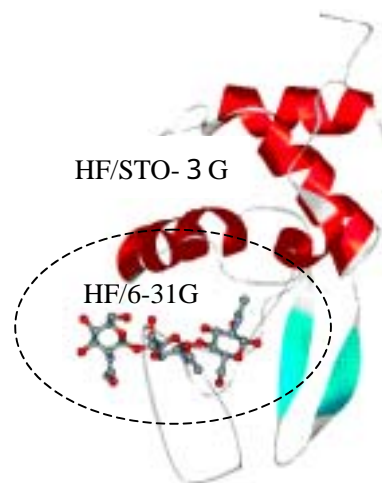


図 2 lysozyme と NAG₃ の複合体。(PDB:1HEW)

- 1) K.Kitaura *et al.*, *Chem.Phys.Lett.*, **312**,319-324(1999)
- 2) M.Svensson, S.Humbel, R.J.Froese, T.Matsubara, S.Sieber, K.Morokuma, *J.Phys.Chem.*, 100(1996)19357
- 3) T.Nakano *et al.*, *Chem.Phys.Lett.*, **351**, 475-480(2002)
- 4) F.Maseras, K.Morokuma, *J.Comput.Chem.*,16(1995)1170