

## 3D06S

# フラグメント分子軌道法とタンパク質の電子状態計算

(産総研・計算科学、京大院・薬) 北浦和夫

### 1. はじめに

ab initio 電子状態計算は、系のサイズの 3~4 乗に比例して必要な計算機資源が増大するため、系が大きくなるにつれて急激に困難になる。そのため、巨大分子・分子系の計算を目指して、計算機資源が系のサイズに比例する程度に収まる計算法 (リニアスケール法またはオーダーN法) の開発が進められている。これらが実用になれば、数万原子系の計算が可能になると期待されている。一方、標準的方法で約 5000 原子からなる蛋白質の DFT 計算が行われ、現時点での世界記録となっている<sup>1</sup>。このように、大規模分子系の計算法の開発は着実に発展しているが、これらの方法で、数千から数万原子系の計算が日常的に行える時代がくるのは少し先になると思われる。一方、私たちは、巨大分子のための近似的計算法として、フラグメント分子軌道 (FMO) 法を開発している<sup>2</sup>。これは分子を分割して部分ごとに計算するという方法であるが、従来の類似法に比べて精度を大幅に向上させることに成功した。本方法によると、現時点でも数万原子系の計算が可能であり、実際、池上らは光合成反応中心複合体 (約 20000 原子) の RHF/6-31G\* レベルの計算に成功した (計算時間は、Opteron 2.0GHz の 600CPU を用いて 3 日)<sup>3</sup>。

本講演では、FMO 法とこれを用いた蛋白質の構造・機能・反応の研究について紹介する。

### 2. FMO 法

FMO 法は、分子を  $N$  個のフラグメントに分割し、フラグメント (以下、モノマーと呼ぶ) とフラグメントペア (以下、ダイマー) について、ほぼ通常の ab initio MO 法と同じ計算を行い、これらのモノマーとダイマーの全エネルギー (それぞれ、 $E_I$  と  $E_{IJ}$  とする) を用いて、全系の全エネルギー ( $E$ ) を次式で計算する方法である。

$$E = \sum_I E_I + \sum_{I>J} (E_{IJ} - E_I - E_J)$$

双極子モーメントなどのプロパティも同様に計算できる。FMO 法のモノマーとダイマーの計算は標準の ab initio MO 法の分子計算とほぼ同じである。違いは、これらを他のフラグメントの作る静電ポテンシャルのもとで解くことと射影演算子による終端処理を行うことだけである。

FMO 法では、モノマーやダイマーをほぼ独立に計算できるため、効率よく並列計算を行うことができる。簡単にいえば、 $N$  個のモノマーは並列で、 $N(N-1)/2$  個のダイマーも並列で計算できる。また、個々のモノマーやダイマーは、通常の ab initio MO と同様の並列計算ができる。FMO 法のプログラムではこのような 2 段階の並列化を行っているため、数百から 1000 台の計算機でも効率よく並列計算を行うことができる。FMO 計算のプログラムは、Fedorov らにより GAMESS に、また、中野らにより ABINIT-MP に組み込まれてそれぞれ公開されている。

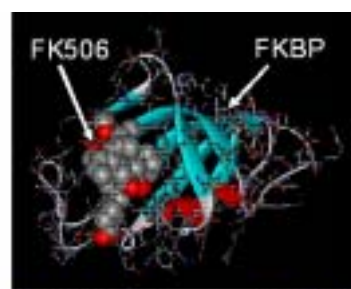
FMO 法は、高精度化・汎用化に向けて Fedorov らにより拡張され、フラグメントのトリマー計算を加えて高精度化した三体展開法 (FMO3 法) 各種電子相関理論と組みあわせた、FMO-DFT 法、FMO-MP2 法、FMO-MCSCF 法、FMO-CC 法、系を領域に分けて、それぞれに異なった波

動関数/基底関数を適用できる Multilayer FMO 法 (MFMO 法) が開発されている。また、望月らにより MFMO に基づいた励起状態計算法 (FMO-CIS 法)、古明地らにより FMO 法を用いた分子動力学法 (FMO-MD)、が開発されている<sup>2</sup>。

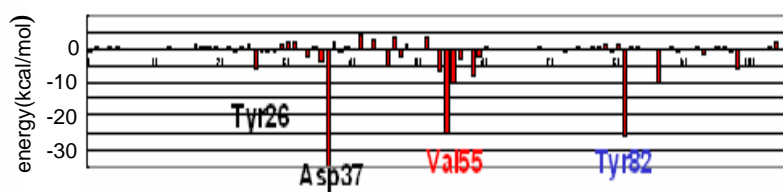
### 3. 蛋白質の計算

FMO 法を用いて、1) 600 から 900 原子からなる小蛋白質の構造最適化計算、2) 蛋白質-リガンド結合エネルギーの計算と相互作用の解析<sup>4</sup>、3) Chorismate Mutase の反応機構の解析<sup>5</sup>、を行った。紙数が限られているので詳細は当日発表するが、2) を例として、FMO 法は巨大分子の計算法であるだけでなく、分子間/分子内の非結合相互作用の解析法としても有用であることを示す。

FK506 (免疫抑制剤) とその結合蛋白質 (FKBP) の複合体 (図左) 中の、蛋白質とリガンドの結合エネルギーを FMO-MP2/6-31G\* レベルで計算した。結合エネルギーは 102.2kcal/mol となり、そのうち 69.1kcal/mol が電子相関エネルギーで、この系では電子相関の効果大きい。図右は、FMO 計算で得られた各残基とリガンドのペア相互作用エネルギーである。これから、リガンドの結合に重要な残基が一目瞭然となる。このような情報は、蛋白質の分子認識機構の理解、リガンドの設計、蛋白質の改変 (mutation) などに対して有用な指針を与えることが期待される。



FKBP-FK506 complex (PDB:1fkf)



FK506 と蛋白質の各アミノ酸残基の相互作用エネルギー。横軸 (1 ~ 107) は残基の番号。負符号は安定化を示す。

### 4. おわりに

FMO 法は大規模系の量子化学計算法として実用段階にきた。今後も継続して拡張・改良を行う予定である。私たちは、FMO 法を蛋白質の構造・機能・反応の研究に適用しはじめている。基礎研究はもとより、タンパク質とリガンドとの相互作用を *ab initio* クオリティで計算できるので、医薬品分子設計における実用化を目指している。また、FMO 法は金属系を除いて、広い対象に適用可能であると考えられることから、生体高分子以外の巨大分子・分子系の研究にも活用されることが期待される。

### 謝辞

本研究の一部は、NAREGI プロジェクト (文科省) と CREST (JST) の下で実施した。

### 参考文献

1. T.Inaba et al., In WATOC 2005 conference proceedings, C. Esterhuysen et al. Eds, 145.
2. FMO 関連文献は、<http://staff.aist.go.jp/d.g.fedorov/> を参照。
3. T.Ikegami et al., Proc. of Supercomputing 2005, in press.
4. I. Nakanishi et al., in preparation.
5. T.Ishida et al., submitted.