

機関番号：14301

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008~2010

課題番号：20350004

研究課題名 (和文) 生体高分子のためのマルチレベル統合フラグメント分子軌道法の開発

研究課題名 (英文) DEVELOPMENT OF MULTILEVEL FRAGMENT MOLECULAR ORBITAL METHOD

研究代表者

北浦 和夫 (KITAURA KAZUO)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：30132723

研究成果の概要 (和文) : フラグメント分子軌道(FMO)法と有効フラグメントポテンシャル(EFP)法や古典力場(MM)との融合法、さらに溶媒の連続誘電体モデル(PCM)とを融合したマルチレベル統合 FMO 法を開発した。この方法により、水溶液中のタンパク質やタンパク質-リガンド複合体の高速な計算が可能になり、生体高分子のシミュレーション研究に貢献することが期待される。

研究成果の概要 (英文) : We have developed the multilevel fragment molecular orbital method in which effective fragment potential (EFP), molecular mechanics (MM), and polarizable continuum solvent model (PCM) have been interfaced with the the fragment molecular orbital (FMO) method. The method facilitates geometry optimizations and molecular dynamics simulations of large molecular systems and is expected to be useful in simulation studies of biomolecules.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2009 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2010 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：量子化学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：生体高分子、電子状態計算法、フラグメント分子軌道法、量子・古典融合法、溶媒の連続誘電体モデル

## 1. 研究開始当初の背景

巨大生体高分子を丸ごと量子化学計算できるフラグメント分子軌道 (FMO) 法などの方法がいくつか開発された。しかし、これらの方法で構造最適化計算や分子動力学計算を行うには依然として膨大な計算時間がかかるため、何らかの近似法を導入した高速な計算法が必要とされていた。

## 2. 研究の目的

量子論のクオリティを保った簡便な計算法として、量子(QM)と古典力場 (MM) の融合法 (QM/MM) が急激に普及しつつあるが、既存の方法では QM 領域を大きく取ることができないため、タンパク質とリガンドの複合体などの計算ではリガンドのみを QM 領域とするのが普通である。このような計算では、タンパク質とリガンドの相互作用は MM で扱われることになる。QM 計算にフラグメント分子軌道 (FMO) を用いた QM/MM 法を開発す

ることで、大きな QM 領域を取ることが可能になり、巨大分子との分子間相互作用を QM クオリティで計算することを可能とする。

### 3. 研究の方法

FMO 法は分子を分割してフラグメントとし、フラグメントとフラグメントペアについて ab initio MO 計算を行うことで全系のエネルギーなどのプロパティを計算する方法であり、フラグメントごとに異なった計算法を適用することが容易である。本研究課題では、FMO 法と EFP、MM、さらに PCM を目的に応じて自由に組み合わせることができる計算法を開発した。

### 4. 研究成果

#### (1) FMO/EFP 法の開発

FMO 法は、分子を小さなフラグメントに分割し、フラグメント  $I$  とその 2 量体  $IJ$  の ab initio MO 計算を行い、それぞれの全エネルギー  $E_I$  と  $E_{IJ}$  を用いて、分子の全エネルギー  $E_{\text{FMO}}$  を次式で計算する近似法である。

$$E_{\text{FMO}} = \sum_I E_I + \sum_{I>J} (E_{IJ} - E_I - E_J) \quad (1)$$

この方法は、通常の ab initio MO 計算の結果を非常に高い精度で再現すること、並列計算が効率よく行えること、などの特徴があり、タンパク質など巨大分子を丸ごと量子化学計算することができる。また、フラグメント単位で、異なった計算法を混ぜ合わせることが容易であるため、QM/MM 法のスキームとしても適合している。

本研究では、FMO と EFP (Day et al., J. Chem. Phys., 105, 1968 (1996)) の融合法である FMO/EFP を開発した。このモデルの全エネルギー  $E_{\text{FMO/EFP}}$  は、FMO のエネルギーに加えて、FMO 領域と EFP 領域のフラグメント間相互作用エネルギー  $E_{\text{FMO-EFP}}$  と EFP 領域内のフラグメント間の相互作用エネルギー  $E_{\text{EFP-EFP}}$  (通常の EFP 法と同じ) の和で書かれる。

$$E_{\text{FMO/EFP}} = E_{\text{FMO}} + E_{\text{FMO-EFP}} + E_{\text{EFP-EFP}} \quad (2)$$

$$E_{\text{FMO-EFP}} = \sum_{I \in \text{FMO}} \sum_{J \in \text{EFP}} (E_{IJ}^{\text{es}} + E_{IJ}^{\text{ind}} + E_{IJ}^{\text{ex}}) \quad (3)$$

$E_{IJ}^{\text{es}}$  は、FMO フラグメント  $I$  と EFP フラグメント  $J$  間の静電相互作用で Stone の distributed multipole 近似を用いる。 $E_{IJ}^{\text{ind}}$  は、EFP フラグメントの分極によるエネルギー、 $E_{IJ}^{\text{ind}} = -\frac{1}{2} \sum_{i \in J} (\boldsymbol{\mu}_i - \boldsymbol{\mu}'_i) \cdot \mathbf{F}_i^{\text{tot}}$  である。ここで、 $\boldsymbol{\mu}$  は

誘起双極子 ( $\boldsymbol{\mu}_i = \boldsymbol{\alpha}_i \cdot \mathbf{F}_i^{\text{tot}}$ 、 $\boldsymbol{\mu}'_i = \boldsymbol{\alpha}_i^{\text{T}} \cdot \mathbf{F}_i^{\mu}$ ) で、全電場  $\mathbf{F}^{\text{tot}}$  は、FMO フラグメントによる電場 ( $\mathbf{F}^{\text{FMO}}$ )、他の EFP フラグメントの多重極子による電場 ( $\mathbf{F}^{\text{EFP}}$ ) と誘起双極子 ( $\mathbf{F}^{\mu}$ ) による

電場の和  $\mathbf{F}_i^{\text{tot}} = \mathbf{F}_i^{\text{ai}} + \mathbf{F}_i^{\text{EFP}} + \mathbf{F}_i^{\mu}$  である。 $E_{IJ}^{\text{ex}}$  は交換反発相互作用で、局所分子軌道による解析的な式で計算される。

本方法の精度を検証するために、FMO-EFP/6-31G\* レベルで水和小タンパク質 (Chignolin) (図 1) の構造最適化計算を行い、対応する ab initio/EFP の結果と比較した。両者の RMSD は 0.1 Å で非常に良く一致することを確認した。

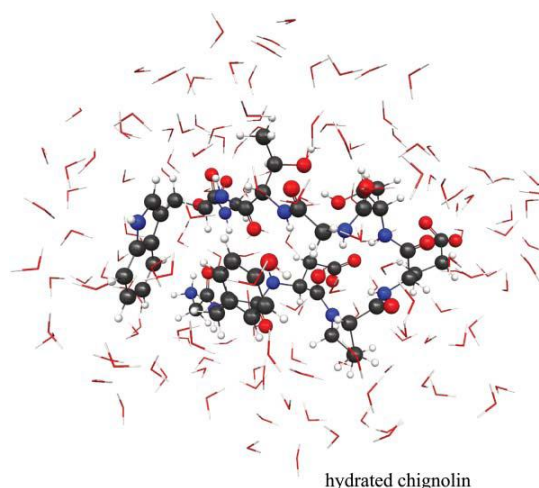


図 1 水和 chignolin のモデル構造

#### (2) FMO/MM 法の開発

諸熊らの IMOMM (J. Comp. Chem., 16, 1170 (1995)) のスキーム (図 2) により、FMO 法と MM を融合した計算法を開発した。本方法は、従来の QM/MM 法に比べて格段に大きな QM 領域が設定できること、また空間的に離れた部分に複数の QM 領域が設定できることが特徴である。



図 2 FMO/MM 法。IMOMM スキームの QM 領域に FMO 法を適用

この方法の有用性を検証するために、プロテインキナーゼ 2 (CK2) と 3 つのリガンドの複合体の構造最適化を行った。CK2 にリガンドをドッキングして初期構造を作成 (図 3) し、リガンドとリガンドから 6 Å 以内にあるアミノ酸残基を FMO-HF-D/6-31G レベルで、それ以外を Amber 力場で計算した。ここで、HF-D は HF に経験的分散力を加えたエネルギー計算法を示す (S. Grimme, J. Comp. Chem.,

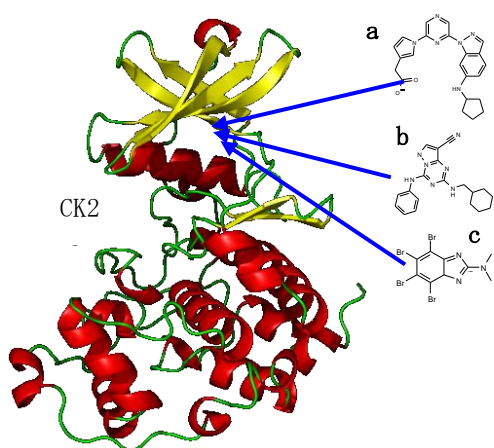


図 3 CK2 の構造 (PDB:2PVR) と複合体構造の計算に用いた 3 つのリガンド (a~c)。

表 1 に示すように、計算構造と実験構造の RMSD は  $0.58\text{\AA}$  以下となり、満足できる精度があることを確認した。一方、MM 計算の構造は、リガンド a と b についてはほぼ同じ RMSD であったが、リガンド c については  $0.75\text{\AA}$  と実験構造とはかなり大きく異なっていた。ちなみに、RMSD 値が  $0.52\text{\AA}$  と  $0.75\text{\AA}$  では、図 4 に示すように、リガンド c の Br と CK2 のバリニン 116 の主鎖カルボニル酸素原子間の距離で  $0.4\text{\AA}$  も異なる。(浅田、仲西、北浦ら、投稿準備中)。

表 1 実験構造と計算構造の RMSD ( $\text{\AA}$ )

ligand	This work	MM <sup>a</sup>
a	0.49	0.52
b	0.58	0.55
c	0.52	0.75

<sup>a</sup> 全系 Amber 力場による計算

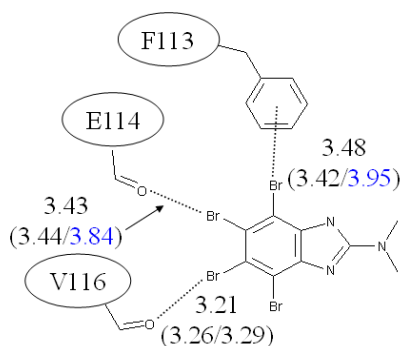


図 4 CK2 とリガンド c の最適化構造と実験構造の比較。図中の数字は、括弧外が実験値、括弧内左は本方法による計算結果、括弧内右は AMBER 力場計算の結果 (単位はすべて  $\text{\AA}$ )。

### (3) マルチレベル統合 FMO 法の開発

FMO と PCM の融合法 (FMO/PCM, Fedorov et al., J. Comp. Chem., 27, 976 (2006)) を拡張して、FMO/EFP と FMO/MM 法との融合法を開発した (浅田、仲西、北浦ら、投稿準備中)。さらに、これらをすでに開発済みであったマルチレーヤ FMO 法 (MFMO, Fedorov et al., J. Chgem. Phys. A, 109, 2638 (2005)) のスキームで統合し、マルチレベル統合 FMO 法とした。マルチレーヤ FMO 法は、異なった電子状態理論/基底関数をフラグメントグループごとに適用できる方法である。

この方法により巨大生体高分子全系を、目的に応じて高速 (pure MM) から高精度 (全系 FMO) の間で計算法を柔軟に選択できるようになり、巨大生体高分子の構造・機能・反応のシミュレーション研究に広く活用されることが期待される。

特に、ドラッグデザインにおける活性を化合物の探索研究では、数十万から数百万化合物についてターゲットタンパク質へのドッキングシミュレーションを行い、結合構造と結合エネルギーの計算評価を行う。このような目的では、少々精度が低くても高速な計算法を用いる必要がある。バーチャルスクリーニングで見出した種化合物を基にして、より活性の強い化合物を設計する段階では、より精度の高い計算法が必要となる。このように、創薬研究においては研究ステージに応じて高速から高精度までさまざまな計算法が要求される。本研究で開発マルチレベル統合 FMO 法はこのような研究に活用されることを想定している。

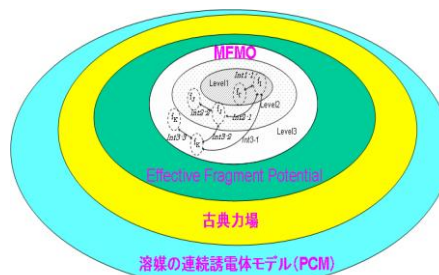


図 2 マルチレベル統合 FMO 法の概念図。QM 領域にマルチレベル FMO (MFMO) 法を用いることにより、QM 領域にさまざまな QM 計算を混合して用いることができる。

### (4) プログラムの開発と公開

本研究で開発した計算プログラムは、世界中で広く用いられている量子化学計算プログラムであるアイオワ州立大・Gordon グループにより開発された GAMESS (<http://www.msg.ameslab.gov/GAMESS/GAMESS.html>) に組み込み、次期バージョンでの公開に向けて整備中である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① T. Nagata, D. G. Fedorov, T. Sawada, K. Kitaura, M. S. Gordon, A combined effective fragment potential - fragment molecular orbital method II. Analytic gradient and application to the geometry optimization of solvated tetraglycine and chignolin, J. Chem. Phys., 査読有, 134, in press.
- ② T. Nagata, K. Brorsen, D. G. Fedorov, K. Kitaura, M. S. Gordon, Fully analytic gradient in the fragment molecular orbital method, J. Chem. Phys. 査読有, 134, in press.
- ③ T. Nagata, D. G. Fedorov, K. Kitaura, M. S. Gordon, A combined effective potential- fragment molecular orbital method. I. The energy expression and initial applications, J. Chem. Phys. 査読有, 131, 2009, 024101- 024112.

[学会発表] (計 2 件)

- ① Kazuo Kitaura, Geometry Optimization of Protein-Ligand Complexes using the Fragment Molecular Orbital Method Combined with Molecular Mechanics, Pacificchem 2010, 2010, 16 Dec, Honolulu.
- ② Kazuo Kitaura, Binding free energy calculations of protein-ligand complexes using the fragment molecular orbital method combined with continuum solvent model, 238<sup>th</sup> ACS National Meeting, 2009, 19 Aug, Washinton DC.

[図書] (計 3 件)

- ① I. Nakanishi, D. G. Fedorov, K. Kitaura, Detailed Electronic Structure Studies Revealing the Nature of Protein-Ligand Binding, in “The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems”, D. G. Fedorov, K. Kitaura (Eds.), pp. 171-192, CRC press, Boca Raton, 2009.
- ② D. G. Fedorov, K. Kitaura, Theoretical Background of the fragment Molecular Orbital (FMO) Method and Its Implementation in GAMESS, in “The Fragment Molecular Orbital Method:

Practical Application to Large Molecular Systems”, D. G. Fedorov, K. Kitaura (Eds.), pp. 5-36, CRC press, 2009.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北浦 和夫 (KITAURA KAZUO)  
京都大学・薬学研究科・教授  
研究者番号 : 30132723

### (2) 研究分担者

仲西 功 (NAKANISHI ISAO)  
近畿大学・薬学部・教授  
研究者番号 : 10362576

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :