

「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」

平成 16 年度採択研究代表者

田中 成典

(神戸大学大学院自然科学研究科 教授)

「フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発」

## 1. 研究実施の概要

生体高分子の高速高精度計算を可能とするフラグメント分子軌道 (FMO) 法の開発を、(I)FMO のフレームワークに基づく理論的手法の開発、(II)並列処理アルゴリズムに基づくプログラムとしての実装、(III)先導的・実証的な FMO 応用計算の実行、等によりシナジー的に展開している。(I)で重要なのは、対象系の大きさ (電子数) に近似度が依存しない size-extensive な理論であることであり、MP2、CIS(D) といった相関法、あるいは線形応答法はいずれもこの要請を満たす。(I)の具現化にあたる(II)では、プロセッサ数の増加に応じて加速が得られる scalability を持つことが求められ、この良否は(III)の応用計算における大規模系への適用性・実用性を大きく左右する。今年度の成果はこれらがバランスされた内容になっていると考えている。また、大規模 FMO 計算のためのプリポスト機能の開発として GUI システム BioStation Viewer の機能拡張を行い、これを使うだけで、公開されている PDB 構造データをダウンロードするところから、主鎖・側鎖の補完、水素付加、構造最適化などのモデリングを行い、ABINIT-MP プログラムの入力ファイルを作成するまでの一連の操作が画面上で簡単にできるようになった。FMO 法の実用計算としては、まず、蛋白質の水和による電子状態の変化を解析し、蛋白質表面の電荷移動、蛋白質全体の分極などが水和効果として明らかになった。さらに、核内受容体-リガンド、核酸-蛋白質相互作用等に関しても結合特性の評価や溶媒水などの影響を検討した。また、構造が互いに類似した一連の阻害剤と HIV-1-プロテアーゼとの複合体についての電子状態解析を定量的構造活性相関 (QSAR) 解析の結果と比較する形で行い、新しい論理的創薬の基盤としての「分子軌道 (MO) 法による新しい QSAR 法の構築」への展開も試みている。

## 2. 研究実施内容

FMO プログラムの開発、プリポスト機能の開発、応用計算の三つに分けて述べる。

まず、FMO プログラム開発関係では、①MP2 エネルギー計算エンジンの高速化(速度比 2 倍以上)、②局在化 MP2 によるフラグメント間相互作用解析ツールの開発と整備、③多配置 SCF 用の並列化された完全 CI 計算エンジンの高速化(世界最速級の性能)、④完全 CI に随伴

する 1, 2 体の密度行列計算モジュールの開発(並列化済み)、⑤シリコン系分子への FMO の適用を可能とするルーチン群の開発(ナノテク系への展開)、⑥励起エネルギーの CIS(D) 補正を改良する手法のプロトタイピング(有効性を確認)、⑦円二色偏光度や核磁気共鳴パラメータなどの磁気応答物性値の計算のための系統的な定式化(ゲージ不変性の考慮)、⑧非線形分極率の算定のための定式化とアルゴリズムの検討(2 次応答 CPHF 求解の回避)、⑨量子モンテカルロ法との結合、などが成果として挙げられる。さらに、三体項まで考慮した FMO 法 (FMO3 法) の環境静電ポテンシャルに対する近似について検討を行い、周期境界 FMO (PBC-FMO) 法についての定式化も行った。電子相関法として密度汎関数 (DFT) 法の組み込みも行っているが、FMO-DFT 計算を FMO-HF (Hartree-Fock) 計算と同程度に実行するためには DFT 計算で新たに加わる数値積分を高速化する必要がある。このために、i) 計算精度に影響を与えない積分点を除去すること(積分点のプルーニング)、ii) 密度関数や密度勾配関数を計算する際、閾値に達していない縮約原子基底関数を除去すること(縮約殻のプルーニング)を行って ABINIT-MP プログラムに DFT ルーチンを組み込み、HF 近似に基づく FMO 計算と同程度の計算時間で FMO-DFT 計算を実行できるプログラムを作成した。また、核座標に対する FMO-DFT エネルギー勾配を求める計算プログラムの作成を試み、3 中心積分近似、点電荷近似を使用しないレベルではほぼ完成した。内殻電子からの影響をモデル内殻ポテンシャル (MCP) で置き換えて計算の軽減化を図り重原子を含む系の手軽な計算を可能とするコードの実装も完了し、1 電子積分についての勾配計算ルーチンのコード化も行った。また、第一原理的な分子動力学 (MD) 計算を行うための FMO-MD 法に関しては、ABINIT-MP と PEACH という二つのソフトの最新バージョンを新たに融合した。今回の再実装は、二つのプログラムを独立に扱い、両者はシステムコールでつないでいる。以前の実装では、ABINIT-MP をライブラリー化して PEACH と融合したが、この方法では、ABINIT-MP のバージョンが上がる度に、インターフェースプログラムを書き直さなければならず、開発者の負担が大きかった。再実装版は、二つのプログラムを独自に更新しても、インターフェースはそのままで済む。この再実装版は、 $\text{H}_2\text{CO}$  の溶液中のコンフォメーションサンプリングに利用された。さらに、FMO 計算の結果から、古典 MD 計算で用いられる原子電荷を抽出する方法の開発も進めている。

大規模計算のためのプリポスト機能の開発では、FMO 法の可視化・解析・編集ツール BioStation Viewer の機能強化を行った。ABINIT-MP の計算には分子構造ファイルが不可欠であり、BioStation Viewer の分子編集機能として採用している MOLDA との連携を密にする改良を行い編集機能を強化した。これにより、主鎖補完、側鎖補完 (アミノ酸変異)、主鎖補完時の結合情報の割り当てなどが可能となった。表示状態のファイルへの格納及び再生機能として、3D 表示の構造ファイル、色指定、モデル指定、ラベル指定、水素結合表示指定、視点位置をファイルに格納し、それを読み込むことにより表示を再現する機能も開発した。また、主に低分子化合物の領域で標準的に用いられている分子軌道計算プログラム (Gaussian、MOPAC) の入出力ファイルの読み込みと分子構造の表示機能を開発した。さら

に、操作性の向上のために、構造最適化や水素付加などの計算エンジンとのインターフェースの開発を行った。計算エンジンの開発としては、まず XUFF 力場による構造最適化機能を開発した。これにより、修正電荷平衡 (MQEq) 法による電荷再計算のループ間隔の指定、分子毎の全電荷の指定、水素原子位置のみの最適化、主鎖の固定が可能となった。また、Tinker プログラムでサポートされている ACTIVE、INACTIVE の機能を実装することにより、1 原子単位での最適化の指定を可能にするとともに、独自の機能として 1 残基単位での最適化の指定を可能とした。加えて、低分子化合物の水素原子付加・電荷割当を行うプログラム bond\_builder を改良し、蛋白質の水素原子付加・電荷割当を行う機能を追加した。これにより、蛋白質と低分子化合物が混在しているデータに対しても、適切な処理を行うことが可能となった。アミノ酸残基に対しては、N 末端と C 末端の解離状態の指定、荷電アミノ酸残基 (ASP, GLU, LYS, ARG) の荷電状態の指定、ヒスチジンのイミダゾール環の状態の指定を可能とした。今年度の開発によって、BioStation Viewer を使うだけで、公開されている Protein Data Bank (PDB) より元となる構造データをダウンロードするところから、主鎖の補完、側鎖の補完、水素付加、構造最適化などのモデリングを行い、ABINIT-MP の入力ファイルを作成するまでの一連の操作が画面上で簡単にできるようになった。

FMO の応用関係では、①MCP と連携させた FMO-MP2 による DNA+シスプラチン複合系の水和体の計算 (世界最大規模の MP2 計算)、②シリコン系分子への FMO の適用性に関する各種検証計算 (応答物性の算定にも有用)、③赤色蛍光タンパク質 (DsRed) の ML (多層) FMO-CIS (D) 計算 (励起・発光エネルギーの実験値をほぼ再現)、④局在化 MP2 による HIV プロテアーゼとロピナビルの相互作用解析 (軌道レベルで CH/ $\pi$  相互作用を評価)、⑤128 個の水とホルムアルデヒドからなる水球系の FMO-MD/MLFMO-CIS (D) 計算による励起エネルギー分布のシミュレーション、⑥レチナールモデル分子の CIS (D) 計算、⑦FMO-MD による反応シミュレーションの予備計算、などを行った。また、蛋白質の水和は、従来、主に古典力場計算で解析されてきたが、古典的な方法では電子状態変化は原理的に記述不可能なので、水の有無による蛋白質の電子状態の変化を FMO 法を用いて解析した。計算対象として選んだ球状蛋白質 ユビキチンについて、水を入れた場合と入れない場合とで結果を比較することで、水の効果を解析した。蛋白質の電荷、双極子モーメント、エネルギーなどが水の有無でどう変化するかを調べたところ、水和した蛋白質はわずかに正電荷を帯びること、電気双極子モーメントが増加すること、内部エネルギーは増加する (不安定化) するが、それを打ち消す以上の水との相互作用エネルギーが生ずる、などのことがわかった。これらは、蛋白質が水中で分極を起こしている、と解釈できる。この研究は、explicit solvent を用いた蛋白質の水和の非経験的分子軌道法の研究としては世界初であり、より複雑な生体分子の計算の際のリファレンスになることが期待できる。

核内受容体的一种であるエストロゲン受容体 (ER) には、多様な化学物質 (リガンド) が結合してエストロゲン作用を示すことが知られている。MP2/6-31G レベルでのフラグメント間相互作用 (IFIE) 解析を用い、アゴニストおよびアンタゴニストを含む 4 種類のリガンド

について ER-リガンド相互作用を検討した。相互作用を特徴付けているアミノ酸残基が抽出され、またクラスタリング・プログラム VISCANA を用いて予備的な相互作用パターン解析を行ったところ、アゴニストとアンタゴニストが分類されることがわかった。X線結晶構造を用いた計算は十分とは言えず、最適化構造を決めることの重要性が浮き彫りになった。また、別の核内受容体 RXR に対して、コアクチベータとの結合に関する詳細な相互作用解析を行い、分子認識と機能発現に重要な役割を果たす残基の定量的な同定に成功した。

DNA と cAMP 受容タンパク質 (CRP) との相互作用解析では、これまでの真空中の計算にシェル水を加えた計算を行い、周囲の水が DNA-CRP 相互作用に及ぼす影響を評価した。DNA-CRP と水との相互作用は全体に広がっているが、CRP と DNA との相互作用を見ると、相互作用エネルギーが全体的に小さくなる傾向があるものの、水分子を考慮することによる定性的な影響は見られなかった。今後、水のサイズを大きくすること、およびカウンターイオンの影響を考慮することが課題である。

また、今年度は HIV-1-プロテアーゼに加えて亜鉛を活性中心に含むアンジオテンシン変換酵素や脱炭酸酵素などとそれぞれの一連の阻害剤との複合体についての非経験的 MO 計算 (FMO および Gaussian03) による解析を行い、以下の結果を得た：1) 阻害剤と蛋白質間の電荷移動量が結合自由エネルギー変化と良好な相関関係にあること、2) 阻害剤および蛋白質の特定原子上または部位の電荷が結合自由エネルギー変化および従来の QSAR の電子的パラメータ (Hammett  $\sigma$  等) と良好な相関関係にあること、3) IFIE 解析による阻害剤-特定残基間の相互作用エネルギー解析結果と上記 1)、2) の結果は阻害メカニズムと合致すること。以上の結果は分子軌道法による新しい QSAR 法、すなわち Structure Based 3D QSAR の構築に大きな意味を与えるものである。

### 3. 研究実施体制

#### (1)「神戸大学」グループ

##### ①グループリーダー

田中 成典 (神戸大学大学院自然科学研究科 教授)

##### ②研究項目

- ・研究全体の統括
- ・生体系の応用計算

#### (2)「国立医薬品食品衛生研究所」グループ

##### ①グループリーダー

中野 達也 (国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 主任研究官)

##### ②研究項目

- ・三体項の導入と多層化による FMO 法の拡張

(3)「産業技術総合研究所」グループ

①グループリーダー

古明地 勇人 ((独)産業技術総合研究所計算科学部門 主任研究員)

②研究項目

- ・ FMO-MD の実装と応用

(4)「九州大学」グループ

①グループリーダー

三好 永作 (九州大学総合理工学研究院 教授)

②研究項目

- ・ モデル内殻ポテンシャル (MCP) による重元素の計算

(5)「筑波大学」グループ

①グループリーダー

守橋 健二 (筑波大学大学院数理物質科学研究科 助教授)

②研究項目

- ・ 密度汎関数 (DFT) 法の組み込み

(6)「徳島大学」グループ

①グループリーダー

中馬 寛 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授)

②研究項目

- ・ 生体系の応用計算 - FMO 法による新しい構造生物学の構築と創薬への応用 -

(7)「みずほ情報総研」グループ

①グループリーダー

福澤 薫 (みずほ情報総研サイエンスソリューション研究部 主事研究員)

②研究項目

- ・ 分子構造編集機能の開発
- ・ 蛋白質-蛋白質ドッキング機能の開発
- ・ 生体系の応用計算

(8)「立教大学」グループ

①グループリーダー

望月 祐志 (立教大学理学部 准教授)

## ②研究項目

- ・新規 FMO 計算手法の開発とその応用

## 4. 研究成果の発表等

### (1) 論文発表(原著論文)

- M. Ito, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, T. Nakano, and S. Tanaka, "Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study of Molecular Interactions between Liganded Retinoid X Receptor and Its Coactivator: Roles of Helix12 in the Coactivator Binding Mechanism", *J. Phys. Chem. B* **111** (2007) pp. 3525-3533.
- K. Dedachi, T. Natsume, T. Nakatsu, S. Tanaka, Y. Ishikawa, and N. Kurita, "Charge Transfer Through Single- and Double-Strand DNA: Simulations Based on Molecular Dynamics and Molecular Orbital Methods", *Chem. Phys. Lett.* **436** (2007) pp. 244-251.
- T. Fujita, H. Watanabe, and S. Tanaka, "Effects of Salt Addition on Strength and Dynamics of Hydrophobic Interactions", *Chem. Phys. Lett.* **434** (2007) pp. 42-48.
- E.B. Starikov, T. Fujita, H. Watanabe, Y. Sengoku, S. Tanaka, and W. Wenzel, "Effects of Molecular Motion on Charge Transfer/Transport through DNA Duplexes with and without Base Pair Mismatch", *Mol. Sim.*, **32** (2006) pp. 759-764.
- T. Oda, S. Tanaka, and S. Hayase, "Analysis of Dominant Factors for Increasing the Efficiencies of Dye-Sensitized Solar Cells: Comparison Between Acetonitrile and Ionic Liquid Based Electrolytes", *Jpn. J. Appl. Phys. Part 1*, **45** (2006) pp. 2780-2787.
- T. Oda, S. Tanaka, and S. Hayase, "Differences in Characteristics of Dye-Sensitized Solar Cells Containing Acetonitrile and Ionic Liquid-Based Electrolytes Studied Using a Novel Model", *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **90** (2006) pp. 2696-2709.
- 前田紘輔、Alexander Schug、渡邊博文、福澤薫、望月祐志、中野達也、田中成典: 「エストロゲン受容体のアミノ酸変異によるエストラジオール結合エネルギーの変化」、*J. Comput. Chem. Jpn.* **6** (2007) pp. 33-46.
- M. Sekiya, T. Noro, E. Miyoshi, Y. Osanai, and T. Koga, "Relativistic correlating basis sets for lanthanide atoms from Ce to Lu", *J. Comput. Chem.* Vol. **27**, No.4, pp.463-470 (2006).
- T. Aoto, K. Ito, Y. Hikosaka, A. Shibasaki, R. Hirayama, N. Yamamoto, and E. Miyoshi, "Inner-valence states of N<sub>2</sub><sup>+</sup> and dissociation dynamics studied by threshold photoelectron spectroscopy and configuration interaction calculation", *J. Chem. Phys.*, Vol. **124**, No. 23, 234306-1-6 (2006).
- H. Tatewaki, Y. Watanabe, S. Yamamoto, and E. Miyoshi, "The electronic structure

- of GdF molecule by frozen-core 4-component relativistic configuration interaction calculations”, *J. Chem. Phys.*, Vol. **125**, No. 4, 044309-(1-9) (2006).
- T. Ishikawa, Y. Mochizuki, H. Mori, H. Honda, T. Fujita, S. Amari, Y. Komeiji, H. Tokiwa, S. Tanaka, T. Nakano, K. Tanaka, and E. Miyoshi, "Fragment molecular orbital calculations on large scale systems containing heavy metal atom", *Chem. Phys. Lett.*, 427 (2006) 159-165.
  - T. Ishikawa, Y. Mochizuki, K. Imamura, T. Nakano, H. Mori, H. Tokiwa, K. Tanaka, E. Miyoshi, and S. Tanaka, "Application of fragment molecular orbital scheme to silicon-containing systems", *Chem. Phys. Lett.*, 430 (2006) 361-366.
  - H. Mori, K. Ishii, and E. Miyoshi, "Electronic Structure and Photo Chemistry of Inorganic Photochromic Complex [Cu(N,N'-diethylethylenediamine)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>: Planar-tetrahedral geometry change accompanied with d<sup>9</sup>-d<sup>10</sup> electronic transition", *J. Theor. Comput. Chem.* Vol. **5**, No. 4, pp.887-894 (2006).
  - H. Anjima, S. Tsukamoto, H. Mori, M. Mine, M. Klobukowski, and E. Miyoshi, "Revised Model Core Potentials of *s*-block Elements", *J. Comput. Chem.*, in press (2007).
  - K. Sakamoto, A. Yamauchi, M. Sasaki, H. Chuman, "A structural similarity evaluation by SimScore in a teratogenicity information sharing system", *J. Comput. Chem. Jpn*, in press (2007).
  - D. Itokawa, T. Nishioka, J. Fukushima, T. Yasuda, A. Yamauchi, H. Chuman, "Quantitative Structure - Activity Relationship Study of Binding Affinity of Azole Compounds with CYP2B and CYP3A", *QSAR & Combinational Science*, in press (2007).
  - M. Shirai, Y. Kawai, R. Yamanishi, T. Kinoshita, H. Chuman, J. Terao, "Effect of a conjugated quercetin metabolite, quercetin 3-glucuronide, on lipid hydroperoxide-dependent formation of reactive oxygen species in differentiated PC-12 cells", *Free Radical Research*, 40(10), 1047-1053 (2006).
  - T. Kinoshita, Z. Lepp, Y. Kawai, J. Terao, H. Chuman, "An Integrated Database of Flavonoids", *Bio Factors*, 26, 179-188 (2006).
  - T. Yoshida, Z. Lepp, Y. Kadota, Y. Satoh, K. Itoh, H. Chuman, "Comparative Analysis of Binding Energy of Chymostatin with Human Cathepsin A and its Homologous Proteins by Molecular Orbital Calculation", *J. Chem. Info. Model.*, 46(5), 2093-2103 (2006).
  - Z. Lepp, T. Kinoshita, H. Chuman, "Screening for New Antidepressant Leads of Multiple Activities by Support Vector Machines", *J. Chem. Inf. Model.*, 46, 158-167 (2006).

- 山内 あい子, 坂本 久美子, 日比野 有紀, 中馬 寛, 苛原 稔, 「妊娠期の薬物療法～その実態と母児への影響～」, 『性差と医療』, 3(5), 27(521)-32(526) (2006).
- 坂本 久美子, 神部 順子, 中田 栄子, 佐々木 幹夫, 中馬 寛, 山内 あい子, 「妊娠と薬」に関する意識調査－薬剤師、薬学生、研究者の場合－, 『医療薬学』, 32 (9)、956-963 (2006).
- K. Tanaka, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, H. Terashima, and H. Tokiwa, "A graphical symmetric group approach for a spin adapted full configuration interaction", *Theor. Chem. Acc.*, published online as DOI:10.1007/s00214-006-0171-8.
- Y. Mochizuki, K. Tanaka, K. Yamashita, T. Ishikawa, T. Nakano, S. Amari, K. Segawa, T. Murase, H. Tokiwa, and M. Sakurai, "Parallelized integral-direct CIS(D) calculations with multilayer fragment molecular orbital scheme", *Theor. Chem. Acc.*, published online as DOI:10.1007/s00214-006-0181-6.
- Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Amari, T. Ishikawa, K. Tanaka, M. Sakurai, and S. Tanaka, "Fragment molecular orbital calculations on red fluorescent protein (DsRed)", *Chem. Phys. Lett.*, 433 (2007) 360.
- K. Imamura and H. Tokiwa, "Theoretical Study of NO Adsorption and Decomposition on Si(100) Surfaces", *e-J. Surf. Sci. Nanotech.*, Vol. 4 (2006) 624-629.
- K. Imamura and H. Tokiwa, "Theoretical study of N<sub>2</sub>O adsorption on clean and partially oxidized Si(1 0 0)-(2 × 1) small clusters", *Chem. Phys. Lett.*, 430 (2007) 263-267.
- D. G. Fedorov, K. Kitaura, "The polarizable continuum model (PCM) interfaced with the fragment molecular orbital method (FMO)", *J. Comput. Chem.*, 27, 976-985 (2006).
- Y. Mochizuki, Y. Komeiji, T. Ishikawa, T. Nakano, H. Yamataka, "A fully quantum mechanical simulation study on the lowest n-pi\* state of hydrated formaldehyde.", *Chem. Phys. Lett.* 437 (2007) 66-72.
- Y. Komeiji, T. Ishida, D. G. Fedorov, K. Kitaura, "Change in a protein's electronic structure induced by an explicit solvent: an ab initio Fragment Molecular Orbital (FMO) study of ubiquitin.", *J. Comput. Chem.* in press (2007).
- K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Tanaka, K. Kitaura, and T. Nakano "Molecular Interactions between Estrogen Receptor and Its Ligand Studied by the ab Initio Fragment Molecular Orbital Method" *J. Phys. Chem. B*, 110 (2006) 16102-16110. Errata: *J. Phys. Chem. B*, 110 (2006) 24276-24276.

## (2) 特許出願

平成 18 年度特許出願: 0 件 (CREST 研究期間累積件数: 2 件)