大規模分子計算論

大規模分子・分子系の量子化学計算法の開発とタンパク質への応用

北浦 和夫

INFORMATION SCIENCE
NAGOYA UNIVERSITY
複雑系科学専攻

研究の概要

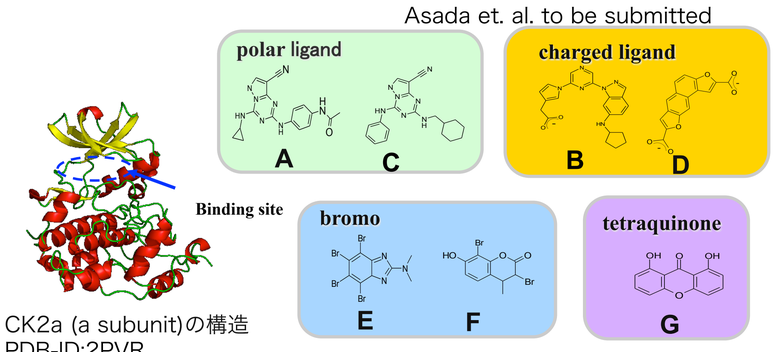
私たちはフラグメント分子軌道法（FMO法）と名づけた大規模分子・分子系の量子化学計算法を開発している。本方法は、分子を小さなフラグメントに分割して、フラグメントとフラグメント２量体についてab initio MO計算を行い、それらのプロパティを用いて全系のプロパティを計算する方法であり、超並列計算に適している。実際、京コンピュータの2.5万ノード（約20万コア）を用いて、2万4千原子からなるタンパク質複合体のRI-MP2/6-31G*レベルの計算が約11分で終了した。

私たちは、本方法を応用して、論理的・効率的な創薬研究法の開発に貢献することを目指している。

対象タンパク質とリガンド

- ♦ 標的タンパク質は protein kinase 2, CK2
- ♦ CK2α (α-subunit) は腎炎治療薬の標的タンパク質である
- ♦ 既知のタンパク質、性質が異なったリガンド７個について結合自由エネルギーを計算し、実験値と比較した

Asada et. al. to be submitted

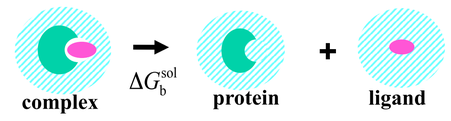


CK2a (a subunit)の構造
PDB-ID:2PVR

Affinityの実験結果: A > B > C > D > E > F >G

FMO/PCMによる結合自由エネルギー計算

♦溶媒中のタンパク質とリガンドの結合自由エネルギー



$$\Delta G_{\mathrm{b}} = \Delta G_{\mathrm{b}}^{\mathrm{sol}} + \Delta G_{\mathrm{L}}^{\mathrm{def}} - T\Delta S$$
$$\Delta G_{\mathrm{b}}^{\mathrm{sol}} = G_{\mathrm{PL}}^{\mathrm{sol}} - G_{\mathrm{P}}^{\mathrm{sol}} - G_{\mathrm{L}}^{\mathrm{sol}} = \Delta G^{\mathrm{int}} + \Delta G^{\mathrm{ele}} + \Delta G^{\mathrm{non\text{-}pol}}$$
$$\Delta G^{\mathrm{non\text{-}pol}} = \Delta G^{\mathrm{rep}} + \Delta G^{\mathrm{disp}} + \Delta G^{\mathrm{cav}}$$
$$\Delta G_{\mathrm{L}}^{\mathrm{def}} = G_{\mathrm{L}}(\mathrm{bound}) - G_{\mathrm{L}}(\mathrm{unbound})$$

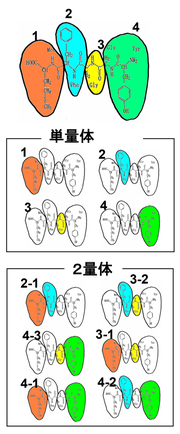
♦ 1) FMO-MP2/PCM[1(2)]/6-31G*
2) conductor-like PCM (C-PCM) in GAMESS
3) cavity was created with the simplified united atomic radii, H:0.01Å, C:1.77Å, N:1.68Å, O:1.59Å, and S:2.10Å
4) 60 tesserae per sphere.

フラグメント分子軌道（FMO)法

概要:
- ◆ 分子をN個のフラグメントに分割する
- ◆ フラグメント単量体（*N*個）と２量体｛*N*(*N*-1)/2個｝について、他のフラグメントが及ぼす静電ポテンシャルの元で、ab initio MO計算を行い、それぞれの全エネルギー（E_IとE_{IJ})を求める
- ◆ 分子の全エネルギー（E)は、 E_IとE_{IJ}を用いて次式で計算する（FMO2）

$$E = \Sigma E_I + \Sigma (E_{IJ} - E_I - E_J)$$

- ◆ 3体展開FMO(FMO3)も可能



特徴：
- ◆ ほぼ、リニアスケーリングである
- ◆ 数千、数万原子系の電子状態計算が可能
- ◆ ab initio MO法の結果を高い精度で再現する
- ◆ 大規模並列計算が容易

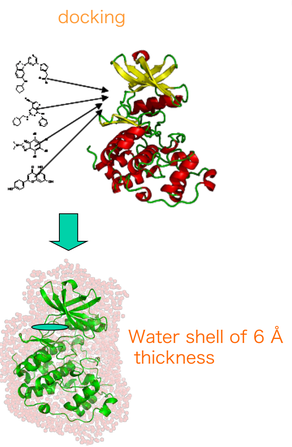
京コンピュータの24,576ノード（196,608コア）を用いて、約2万4千原子系のFMO-RIMP2/6-31G*レベルの計算時間が約11分となる高速化を達成した。

複合体構造のモデリング(初期構造作成)

▶ タンパク質への水素原子付加
- ・PDB:2PVR（CK2α-ANP)のタンパク質を取り出し、REDUCE（Forrest&Honig, Proteins 61,296(2005))で水素付加。

▶ リガンドのドッキング
- ・４つのリガンドを、同一のタンパク質構造（PDB:2PVR、解像度1.8Å）にドッキング

▶ 複合体周りに水分子を配置
- ・複合体を含むBoxに水を配置
- ・水分子の位置のみMMで最適化
- ・タンパク質から8Å以内の水の切り出して、水分子の位置をMMで最適化
- ・最終的に、タンパク質から6Å厚の水分子を切り出して配置した



エントロピーの寄与の評価
quasi-harmonic approximation

ΔS : quasi-harmonic analysis
Levy, et. al., Macromolecules, 1984, 17, 1370-1374

$$\text{covariance matrix: } \sigma_{ij} = \left\langle \left(x_i - \langle x_i \rangle\right)\left(x_j - \langle x_j \rangle\right) \right\rangle$$
$$\sigma' = \mathbf{M}^{1/2}\sigma\mathbf{M}^{1/2}$$
$$\text{quasi-mode frequencies } \omega = \left(k_B T/\lambda'\right)^{1/2}$$
$$\Delta S = S_{\mathrm{PL}}^{\mathrm{QH}} - S_{\mathrm{PL(P)}}^{\mathrm{QH}} - S_{\mathrm{PL(L)}}^{\mathrm{QH}}$$

♦ MD simulation for entropy term
- Initial structures and restraint conditions were the same as used for the structure refinement.
- 10 ns MD simulation : NPT ensemble (1atm, 300K) with 1000 kcal/mol restraint to fixed domain (production run: last 5ns)
- ff99, gaff and RESP charges were used.
- AMBER9 program

FMO法はいろんな電子状態理論・溶媒モデルと組み合わせて用いることができる

FMO2,3,4-RHF : Hartree-Fock theory
FMO2,3-DFT: Density functional theory
FMO2,3-MP2,3, RIMP2 : 2nd order Møller-Plesset perturbation theory
FMO2-MCSCF: FMO-based MCSCF
FMO2,3-CC: Coupled cluster theory
FMO1-CIS and CIS(D) : Configuration interaction singles
FMO1,2-TDDFT : Time dependent DFT
MFMO : FMO-based multilayer method
FMO/PCM : Combined with polarizable continuum model (PCM)
FMO/EFP: Combined with effective fragment potential method
FMO/PB:Combined with Poisson-Boltzmann(PB) equation
FMO/MM: Integrated FMO and MM (FMO version of IMOMM)
FMO2,3-MO、LCMO： Orbital energy and molecular orbital

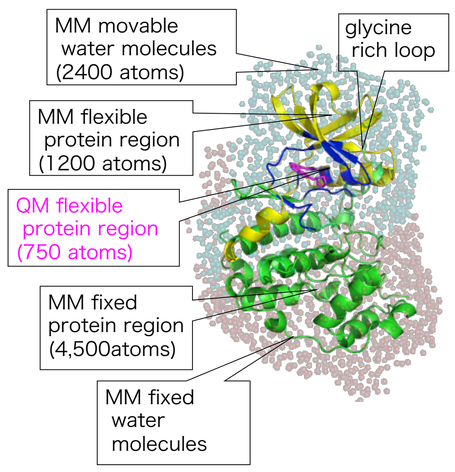
Here FMOn means n-body expansion FMO. e.g. FMO2

FMO/MMによる構造最適化計算の詳細

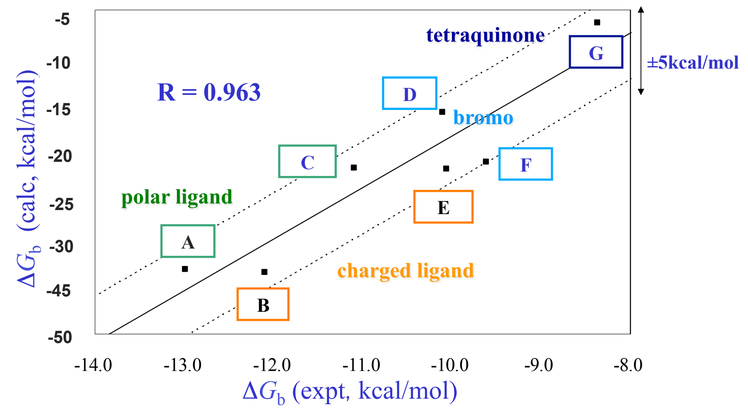
▶ リガンドとリガンドから6Å以内にあるアミノ酸残基をFMO領域に設定した

▶ 4つの複合体の結晶構造を重ね合わせて、RMSDが2Å以上の原子（領域）を可動部分とした（Val29–Asp129）

▶ 複合体の可動部分にあわせて、水分子の可動部分を決めた

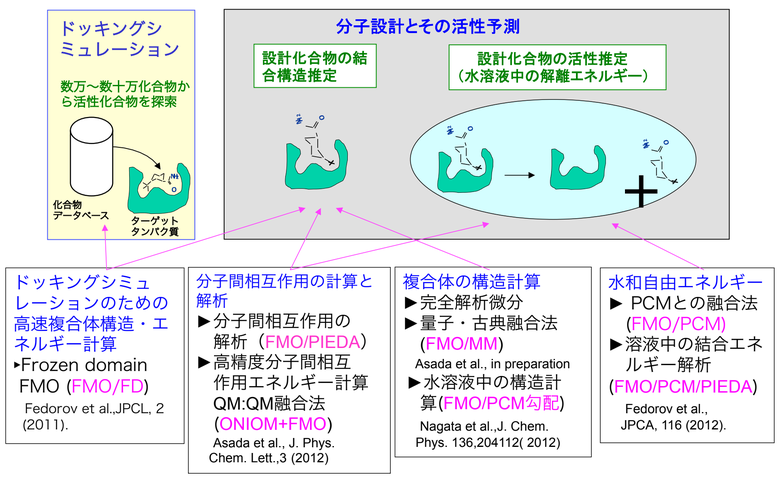


結合自由エネルギーの計算値と実験値との相関



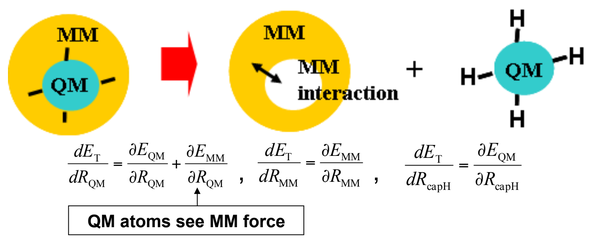
性質が異なったリガンドについて、計算値と実験値との良い相関が得られた

創薬への応用を目指した機能



FMO/MM: FMO法とMMの融合法

◆ FMO/MM (Fedorov et al., J. Phys. Chem. A, 111, 2722 (2007) , Asada et al., to be submitted)
FMO is combined with MM in the manner of Integrated MOMM (IMOMM) (Maseras et al., J. Comp. Chem. 16, 1170 (1995))



FMOを用いると大きなQM領域が設定できるので、タンパク質とリガンドの分子間相互作用をQMで扱える

結論

- ・タンパク質ーリガンド複合体を、複合体構造モデルの作成、複合体の構造最適化、溶媒効果と結合に伴うエントロピー変化を一定の手順で計算することにより、中性、荷電、極性、非極性を含む多様なリガンドについて、実験値とよい相関を持つ結合自由エネルギーの計算値が得られた。
- ・実用的に用いるには、さらに精度を上げる必要がある。そのためには、より良い溶媒モデルやエントロピー変化の評価が必要だと思われる。

共同研究者

Dmitri G. Fedorov博士 （産総研）
永田武史博士（産総研、故人）
浅田直也博士（京大・薬、現・塩野義製薬）

創薬研究への応用に向けた基礎研究

ー 結合自由エネルギー計算 ー

タンパク質とリガンドの結合自由エネルギー（相対的関係）を高い信頼性で計算予測することができれば、創薬の効率化に貢献できる

♦複合体の構造モデリング：一連のリガンドの結合エネルギーを比較するために、複合体の構造データのクオリティを揃える → タンパク質は同じ構造を用いて、リガンドをドッキングして複合体構造を作った。

♦構造とエネルギー計算： 電子相関を考慮する必要がある → 構造最適化はQM/MMで、QM部分はFMO-RHF-D（RHF＋経験的分散力(S.Grimme, JCC,25,1463(2004)）、MM部分は、タンパク質にAMBER99、リガンドにgaff＋RESP電荷、水分子にTIP3Pを使用、エネルギー計算はMP2を用いた。

♦溶媒効果：溶媒効果（脱溶媒和ペナルティ）は、タンパク質とリガンドの相互作用エネルギー（気相での結合エネルギー）と同じオーダーなので、これを考慮することは必須である → PCMを用いて溶媒和自由エネルギーを評価した。

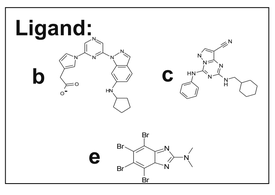
♦エントロピー：複合体形成に伴うエントロピー変化 → 準調和振動子近似（Levy, et. al., Macromolecules, 17, 1370-1374(1984)) で評価した。

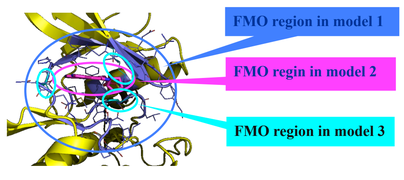
最適化構造

RMSD between optimized and experimental structure (Å)[a]

ligand	Model 1[b]	Model 2[c]	Model 3[d]	MM[e]
b	0.49 (0.47)	0.51 (0.55)	**0.69 (0.63)**	0.52 (0.40)
c	0.58 (0.47)	0.60 (0.47)	0.60 (0.48)	0.55 (0.43)
e	0.52 (0.34)	0.78 (1.12)	0.68 (0.75)	0.75 (1.04)

[a] RMSDs of only ligand atoms are in parenthesis.
[b] Ligand and surrounding residues are in FMO regin
[c] Only ligand molecules are in QM region and the others in MM.
[d] Ligand and polar amino acid residues are in QM region.
[e] AMBER ff99 for protein and gaff for ligand are used.





FMO法に関する本・総説など

本：
- フラグメント分子軌道法入門 ― ABNIT-MPによるタンパク質の非経験的量子化学計算 ―、中野達也、谷森奏一郎、加藤昭史、小池上繁、雨宮克樹、福澤薫 著、アドバンスソフト(2004)
- プログラムで実践する 生体分子量子化学計算 ProteinDF/ABINIT-MPの基礎と応用、佐藤文俊、中野達也、望月祐志 編著、森北出版(2008)
- “The Fragment Molecular Orbital Method; Practical Applications to Large Mo l ecular Systems”, D.G.Fedorov and K.Kitaura, Eds., CRC Press (2009)

総説：
- Fedorov et al., J. Phys. Chem. A, 111, 6904-6914 (2007)
- Fedorov at al., Phys. Chem. Chem. Phys., in press

その他：
- FedorovのHP、http://staff.aist.go.jp/d.g.fedorov/ 、FMO関連論文リストなど
- ナノ統合ソフトportal site (PAL) 、http://pal.ims.ac.jp/pal/0000.php、FMO法の基礎解説資料、GAMESS-FMOの使い方資料
- FMO portal, http://fmo.alcf.anl.gov/fmo-intro.php