



ナノバイオ境界を高精度に扱える設計ツールを新たに開発 ～世界初のFMO 計算によるタンパク質と固体表面の相互作用モデリング～

FMO・タンパク質相互作用解析グループ;

立教大学 望月祐志*

みずほ情報総研 福澤薫

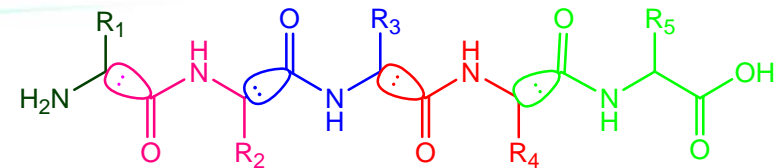
国立医薬品食品研究所 中野達也

神戸大学 田中成典

FMO法とプログラム

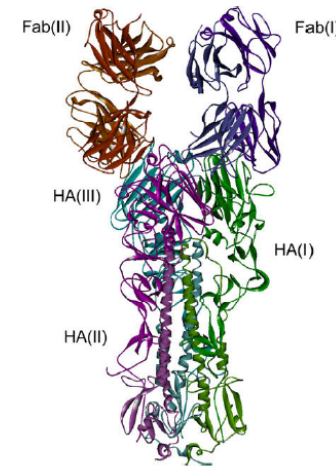
■ 分割&統合系のアプローチの一つ

- ・北浦らが10年前に2体展開で提案
 - ⇒ フラグメントとその対 (FMO2) で全系のエネルギーを評価
 - ⇒ 環境静電ポテンシャル (ESP)、直接結合切断 (BDA)
 - ⇒ 複合的な並列処理 (フラグメント&積分)
 - ⇒ 電子相関の導入、構造最適化も可能
- ・対象系内部の相互作用エネルギー (IFIE)
 - ⇒ 機能解析のツール、多数の応用事例



■ プログラム

- ・機能拡張・翻案
 - ⇒ Fedorov・北浦・Gordon-G: 米GAMESS、関野: NWCHEM
- ・フルスクラッチ・国産
 - ⇒ 望月・中野ら: ABINIT-MP (FMO4計算を実装)
 - ⇒ 石川: PAICS、稲富ら: OpenFMO



FMO4計算 (4体展開)

高速化の工夫は必須!

$$E^{\text{FMO2}} = \sum_{I>J} E_{IJ} - (N-2) \sum_I E_I = \sum_{I>J} \Delta E_{IJ} + \sum_I E_I$$

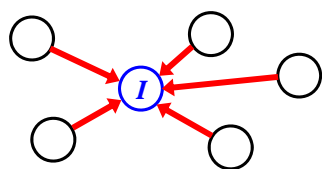
$$\Delta E_{IJ} \equiv E_{IJ} - E_I - E_J$$

$$\begin{aligned} E^{\text{FMO3}} &= \sum_{I>J>K} E_{IJK} - (N-3) \sum_{I>J} E_{IJ} + \frac{(N-2)(N-3)}{2} \sum_I E_I \\ &= \sum_{I>J>K} [\Delta E_{IJK} - \Delta E_{IJ} - \Delta E_{IK} - \Delta E_{JK}] \\ &\quad + \sum_{I>J} \Delta E_{IJ} + \sum_I E_I \end{aligned}$$

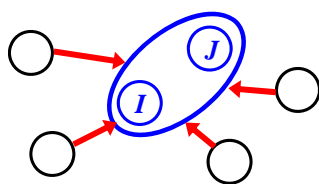
$$\Delta E_{IJK} \equiv E_{IJK} - E_I - E_J - E_K$$

$$\begin{aligned} E^{\text{FMO4}} &= \sum_{I>J>K>L} E_{IJKL} - (N-4) \sum_{I>J>K} E_{IJK} + \frac{(N-3)(N-4)}{2} \sum_{I>J} E_{IJ} \\ &\quad - \frac{(N-2)(N-3)(N-4)}{6} \sum_I E_I \\ &= \sum_{I>J>K>L} \{ \Delta E_{IJKL} - \Delta E_{IJ} - \Delta E_{IK} - \Delta E_{IL} - \Delta E_{JK} - \Delta E_{JL} - \Delta E_{KL} \\ &\quad - [\Delta E_{IJK} - \Delta E_{IJ} - \Delta E_{IK} - \Delta E_{JK}] - [\Delta E_{IJL} - \Delta E_{IJ} - \Delta E_{IL} - \Delta E_{JL}] \\ &\quad - [\Delta E_{IKL} - \Delta E_{IK} - \Delta E_{IL} - \Delta E_{KL}] - [\Delta E_{JKL} - \Delta E_{JK} - \Delta E_{JL} - \Delta E_{KL}] \} \\ &\quad + \sum_{I>J>K} [\Delta E_{IJK} - \Delta E_{IJ} - \Delta E_{IK} - \Delta E_{JK}] \\ &\quad + \sum_{I>J} \Delta E_{IJ} + \sum_I E_I \end{aligned}$$

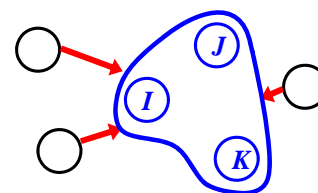
$$\Delta E_{IJKL} \equiv E_{IJKL} - E_I - E_J - E_K - E_L$$



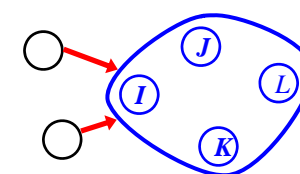
モノマー



ダイマー



トリマー



テトラマー

フラグメント間相互作用エネルギー (IFIE); FMO4では平均化して多体寄与を考慮

$$\Delta E_{IJ}^{\text{FMO2}} = \tilde{\Delta E}_{IJ}$$

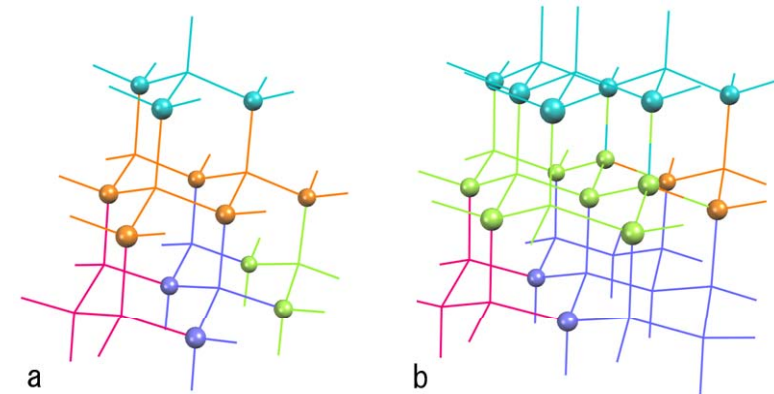
$$\Delta E_{IJ}^{\text{FMO3}} = \tilde{\Delta E}_{IJ}^{\text{FMO2}} + \frac{1}{3} \sum_K \tilde{\Delta E}_{IJK}$$

$$\Delta E_{IJ}^{\text{FMO4}} = \tilde{\Delta E}_{IJ}^{\text{FMO3}} + \frac{1}{6} \sum_{KL} \tilde{\Delta E}_{IJKL}$$

FMO4計算による結晶モデルの扱い

化学的な精度の達成はFMO4のみ

	Reference (au)	FMO2 (mili-au)	FMO3 (mili-au)	FMO4 (mili-au)
HF/6-31G				
C ₂₂ H ₂₈	-849.139220	618.483	37.943	-1.075
C ₃₅ H ₃₆	-1345.957600	1980.173	94.602	0.246
Si ₂₂ H ₂₈	-6371.923912	203.289	77.192	3.668
HF/6-31G*				
C ₂₂ H ₂₈	-849.493710	585.694	41.553	-1.910
C ₃₅ H ₃₆	-1346.519492	2042.928	111.708	0.633
Si ₂₂ H ₂₈	-6372.670343	150.599	31.530	0.478
MP2/6-31G				
C ₂₂ H ₂₈	-1.995930	7.573	5.658	0.589
C ₃₅ H ₃₆	-3.182338	12.314	1.746	2.606
Si ₂₂ H ₂₈	-1.201304	-44.628	40.083	8.050
MP2/6-31G*				
C ₂₂ H ₂₈	-2.894793	6.800	5.440	0.510
C ₃₅ H ₃₆	-4.617236	18.599	6.582	2.376
Si ₂₂ H ₂₈	-1.815212	-11.393	17.356	2.310



a: tetramantane C₂₂H₂₈
b: superadamantane C₃₅H₃₆

- ・FMO2はエラーが多くて不可
- ・FMO3でも十分とは言えず
- ・FMO4なら精度保持が可能

⇒ ナノバイオ系へ応用可
(今回のプレスの基礎)



ナノバイオテクノロジーの問題

■用途

- インプラント; 生体親和性 (チタニア、アパタイト)
- ドラッグデリバリー; 精密な表面修飾 (シリカ)
- バイオミネラリゼーション; ナノ結晶の形成 (シリカ)
- 新規デバイス; 光応答タンパク質の接合 (シリカ)

■アイデアと設計

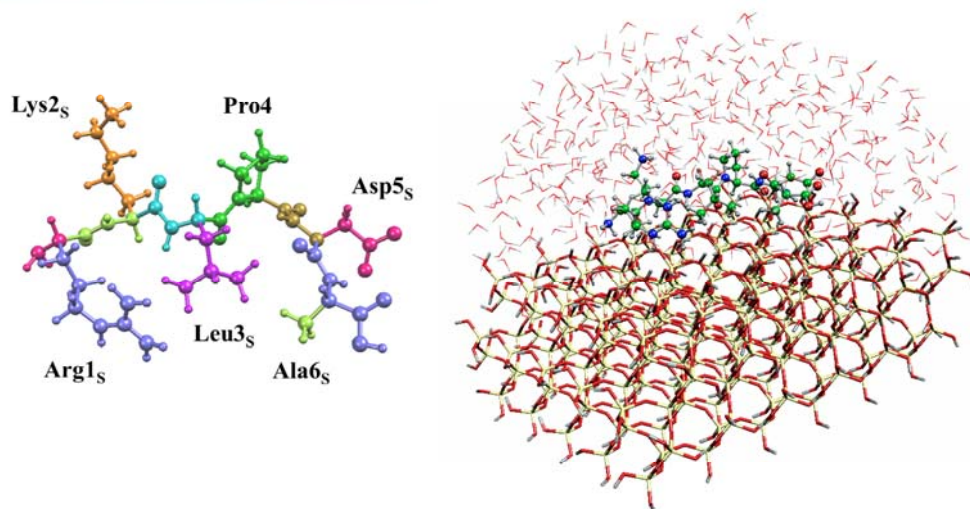
- 実験的には遺伝子工学的な手法による
- 表面組成を認識するタンパク質の**アミノ酸残基の並び**がカギ
- **残基単位での相互作用**の(理論的な)理解が望まれる

■計算/シミュレーション

- 古典(MD)計算; 2005年くらいから増加、力場開発に課題
- 量子(MO, DFT)計算; 報告例は少なく、系も小型モデルのみ

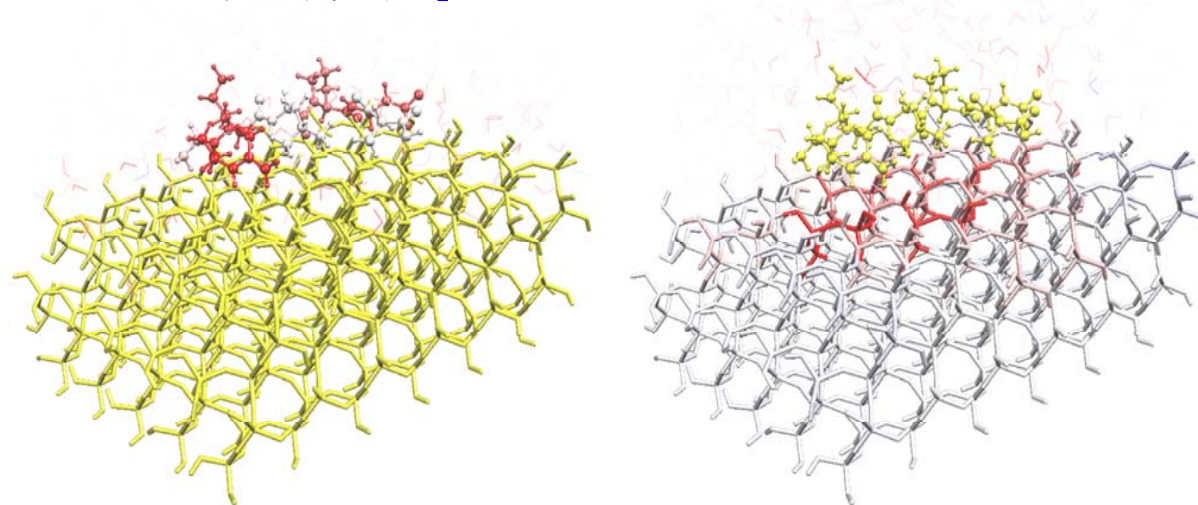
FMO4計算によって局面を開きたい!

シリカ-RKLPDAペプチドのFMO4計算



- 芝らのTBP-1の主要部 **RKLPDA** を対象
- シリカ側は**257個のSi原子**を含むクラスター (フラグメント分割は工夫有り)
- 水和の条件下
- **FMO4-MP2(コレスキー分解)/6-31G** レベル (今回の目的には十分な定量性)
- 神戸FOCUSスパコンを利用 (総数2016コア)
- 詳細な**相互作用エネルギー**解析

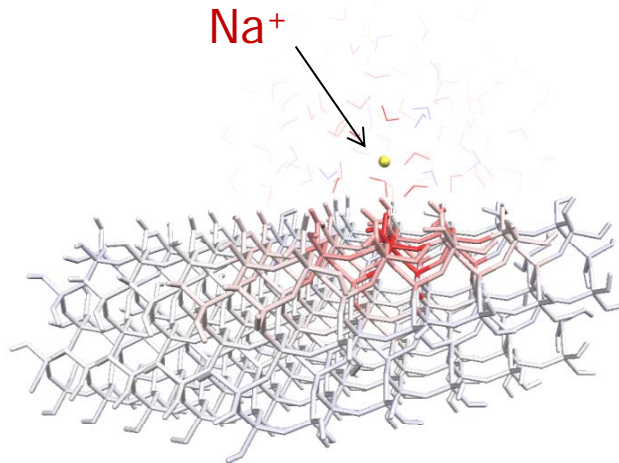
【芝らのmin TBP-1ペプチドとシリカのクラスター】



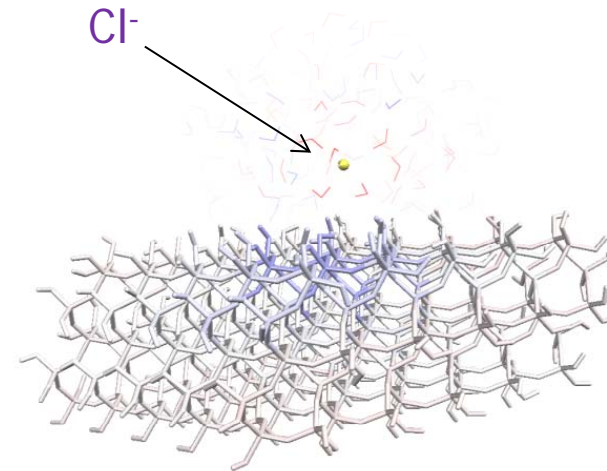
【相互作用エネルギーの可視化 — 左側;ペプチド側 / 右側;シリカ側 (赤は安定化、青は不安定化)】

シリカ-イオン系の扱いの例（地球科学的興味）

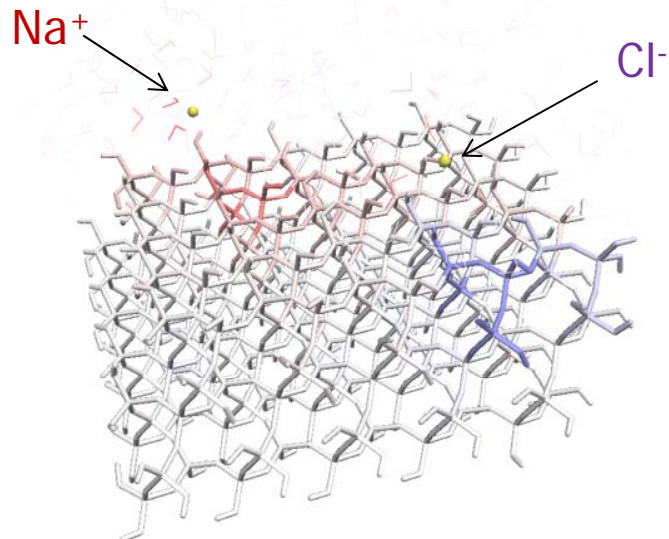
スナップショット構造($\text{SiO}_2 + \text{Na}^+ + \text{Water}$)



スナップショット構造($\text{SiO}_2 + \text{Cl}^- + \text{Water}$)



スナップショット構造($\text{SiO}_2 + \text{Na}^+ + \text{Cl}^- + \text{Water}$)



- ・ 多くの鉱物の主成分はシリカ
- ・ Na イオンは表面と安定化の相互作用
- ・ Cl イオンは逆に不安定化
- ・ Na-Cl イオン対では表面側は複雑に分極

⇒ 他のイオン種でも同様に計算可能
(CO_3 , Ca , K , Zn , Hg , Cs , UO_2)

まとめと今後の展開

■ 今回の開発のポイント

- ・ リアルな“シリカ表面モデル-ペプチド系”の**世界発**のFMO計算
- ・ 定量的で詳細な相互作用解析、汎用化が可能な**実用的ツール**
- ・ さらなる**高速化**や**京**での本格運用は今後

■ これからの応用(含ものづくり分野)

- ・ ナノバイオ分野 (シリカ、アパタイト、アルミナ、チタニア)
⇒ 実用性をさらに強化
- ・ **半導体デバイス**分野 (シリコン、ダイヤモンド:バンドギャップ有)
⇒ 界面の諸問題
- ・ **化学工業** (エンジニアリングポリマー、ゼオライト)
⇒ バイオフィルム形成を阻害する清浄面、固体触媒
- ・ 地球科学 (シリカ、シリケート)
⇒ 鉱物表面のイオン/水の相互作用の解析

今後も方法論の改良・拡張を続けていく!