

フラグメント分子軌道法の基礎

北浦和夫、ドミトリ フェドロフ

平成 20 年 12 月

暫定改訂版（平成 24 年 2 月 29 日）

目次

1. はじめに	3
2. 量子化学計算法の概要	4
2.1 ハートリー・フォック法	4
2.2 電子相関理論	5
3. フラグメント分子軌道法の背景	6
3.1 FMO法の概要	6
3.2 エネルギーのシリーズ展開	7
3.3 分子間相互作用のエネルギー分割	8
3.4 多体相互作用の1体と2体への繰り込み	11
4. フラグメント分子軌道法	13
4.1 分子集合系	13
4.2 共有結合系	17
4.3 高速化のための近似	19
5. 拡張フラグメント分子軌道法	20
5.1 電子相関レベル	20
3.7 多階層FMO法	20
6. フラグメント分子軌道法の精度	21
6.1 エネルギー	21
6.2 最適化構造	23
7. 溶媒モデル	25
7.1 可分極連続誘電体モデル	25
7.2 FMO法スキームの溶媒モデル	27
8. フラグメント分子軌道法の応用	28
8.1 分子内非結合相互作用の解析	28
8.2 分子間相互作用の解析	30
8.3 タンパク質とリガンドの相互作用	30
(1) 相互作用解析	30
(2) 結合自由エネルギーと溶媒効果	33
9. おわりに	36
参考文献	37
補足(H24年1月)	39

1. はじめに

数千原子からなる巨大分子・分子系の計算は、いままで、古典的分子力場や半経験的 MO 法でしか行えなかった。タンパク質をまるごと全電子計算することは、量子化学計算法の開発者の夢のひとつである。巨大分子の非経験的 MO 法による計算を目指して、1990 年ごろから linear scaling 法（オーダー N 法とも呼ばれる。計算資源が系のサイズに比例して増加する計算法。通常の *ab initio* MO 法は、系のサイズの 2 乗から 3 乗に比例する）と称されるさまざまな方法の開発が行われている [1,2]。一方、柏木らは、*ab initio* 法（密度汎関数理論 (density functional theory; DFT を用いた通常の方法) で約 2,000 原子系（シトクロム c）の 1 点計算に成功した [3]。Linear scaling 法でも、1,000 原子分子程度の 1 点計算は行われているが、今のところ、数千原子分子の構造最適化計算ができるほどに高速計算できる段階には到達していない。計算機の高性能化が進んでいるので、いずれ近い将来、*ab initio* MO 法によるタンパク質の計算が実用レベルに到達するのは間違いないだろう。

一方、巨大分子の近似計算法として、分子を分割して計算する方法の開発が行われている。elongation 法 [4] や、最近では molecular fractionation with a conjugate cap (MFCC) 法 [5] など多数の方法が提案されている [6]。私たちも、フラグメント分子軌道 (FMO) 法と呼ぶ方法を開発してきた。現在、FMO 法は、数万原子系の 1 点計算が可能な段階に到達している。もちろん、計算量は膨大なので、数十から百台規模の CPU を用いた並列計算を行う必要がある。実際に私たちが行った最大の計算は、約 20,000 原子からなるタンパク質複合体の RHF/6-31G* レベルの計算で、計算時間は 600 CPU による並列計算で約 3 日であった [7]。現在、数十 CPU を用いれば、1,000 原子系程度の全構造パラメータの最適化計算は現実的な計算時間で行える。FMO 法は並列計算に適しているので、多数の CPU が使える数年先には、数千原子系の構造計算でも数日から一週間程度で可能になると期待される。

近似法というのは、解をいい加減に求めるための方法ではなく、複雑な現実系をモデル化・単純化する見方を合わせて提供するべきである。フラグメントに基づく方法は、フラグメント間の相互作用、すなわち分子内・分子間で部分間の相互作用を知ることが可能にする。タンパク質のような巨大で不規則で複雑な構造を持つ分子の安定性や機能を理解するためには、全エネルギーや全プロパティのみでは情報が少なすぎて理解するのが困難である。タンパク質中の各アミノ酸残基間の非結合相互作用やリガンドとの相互作用における各残基とリガンドとの相互作用を知ることができれば、タンパク質の安定性や分子認識機構の理解を大いに助けるであろう。

2. 量子化学計算法の概要

2. 1 ハートリー・フォック法

まず、分子軌道法に関する用語の紹介を兼ねて、ハートリー・フォック (Hartree-Fock; HF) 法について簡単に説明する (詳しくは[8]を参照されたい)。これは Schrödinger 方程式のもっとも荒い近似解であるが、分子の電子状態計算法 (分子軌道法) の基本となる方法である。分子軌道 (molecular orbital; MO) ϕ_i は、基底関数 χ_μ (原子に中心を持つ原子軌道様の関数) の重ね合わせで、次式のように表される (以下、簡単のために分子は閉殻系と仮定する)。

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^m C_{\mu i} \chi_\mu \quad (1)$$

MO 係数 $C_{\mu i}$ ($i=1,2,\dots,m$; m は基底関数の数) は、Fock 方程式と呼ばれる、次の一般化固有値問題を解くことで求めることができる。

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\boldsymbol{\varepsilon} \quad (2)$$

$$\mathbf{F} = \mathbf{H} + \mathbf{G} \quad (3)$$

$$H_{\mu\nu} = \langle \mu | -\frac{1}{2}\Delta - \sum_a \frac{Z_a}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_a|} | \nu \rangle \quad (4)$$

$$G_{\mu\nu} = \sum_{\lambda,\sigma} D_{\lambda\sigma} \left[(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\sigma\nu) \right] \quad (5)$$

$$S_{\mu\nu} = \langle \mu | \nu \rangle \quad (6)$$

$$D_{\mu\nu} = 2 \sum_{i=1}^{n_{occ}} C_{i\mu} C_{i\nu} \quad (7)$$

\mathbf{F} は Fock 行列、 \mathbf{S} は重なり積分行列、 $\boldsymbol{\varepsilon}$ は固有値行列 (軌道エネルギーを対角要素に持つ対角行列)、 \mathbf{C} は MO 係数の行列である。 \mathbf{F} は一電子ハミルトニアン \mathbf{H} (電子の運動エネルギーと電子と核電荷の相互作用の和) と電子-電子相互作用 \mathbf{G} の和である。 \mathbf{D} は密度行列で、MO 係数の積を被占軌道 (n_{occ} ; 電子数の 2 分の 1) について和をとる。Fock 方程式 (式(2)) は非線形であるため、最初に仮定の \mathbf{D} を与えることから始めて、これが自己無撞着 (self-consistent-field; SCF) になるまで繰り返し計算をするので、SCF 法とも呼ばれる。MO が求まると、全電子エネルギー E^{el} は次式で計算される。

$$E^{el} = \frac{1}{2} Tr\{\mathbf{D}(\mathbf{H} + \mathbf{F})\} \quad (8)$$

また、これに原子核間の反発エネルギー E^{NR} を加えると分子の全エネルギー E が求まる。

$$E = E^{el} + E^{NR} \quad (9)$$

ab initio MO 法では、式(4)から(6)の積分をまじめに計算するため、多くの計算時間が必要となる。特に、電子-電子相互作用を記述する 2 電子積分 ($\mu\nu|\lambda\sigma$) は、基底関数の 4 つの組み合わせとなるので、計算しなければならない積分の数は m^4 となる。このため、ab

initio MO 法の計算時間は、分子のサイズ（基底関数の数）の 3~4 乗に比例して計算時間が増大する（実際の計算では、小さな値を持つ積分は無視されるので依存性は 4 乗より低くなる）。AM1 や PM3 法などの半経験的 MO 法では、実験値をパラメータとして使うことや 2 電子積分に近似を用いることで、計算量を大幅に省略して高速化を達成している。これらの場合、最も計算時間がかかるのは一般化固有値問題（式(2)）を解くところで、この計算量は系のサイズの 3 乗に比例する。このように、分子軌道計算は分子のサイズが大きくなるにつれ急激に計算量が増えるため、たとえ半経験的 MO 法といえども、数千~数万原子からなる蛋白質のような巨大分子の計算は現実的に容易ではない。

巨大分子・分子系の電子状態計算を可能とするためには、計算量が系のサイズの 1 乗に比例する程度の計算量となるアルゴリズムを開発することが重要な要件となることが明らかで、この要件を満たす方法（リニアスケーリング法またはオーダー N 法と呼ばれる）の研究が活発に進められているが、これらの大部分は、系を何らかの形でフラグメントに分割して計算する方法である。

2. 2 電子相関

HF 法は、電子は、他の電子と核電荷が作る平均場の中で、独立に運動するとする近似である（独立粒子近似）。この近似は、分子の構造・物性をかなり精度よく記述するので、標準的な方法として用いられてきた。しかし、より高精度が要求される場合には、電子の相関運動（電子と電子は反発するので、お互いが近づくのを避けて運動する）を考慮した電子状態理論を用いる必要がでてくる。密度汎関数理論（density functional theory ; DFT）[9] は電子相関を考慮した最も簡便な理論であり、HF 法とほぼ同程度の計算量でありながら、より高精度の結果が得られるため、最近では HF 法に代わる標準的な電子状態計算法となっている。

電子相関は、HF 近似と正確な解との差（すなわち、HF 近似で扱えない部分）と定義される。電子相関には性格の異なった 2 種類があると考えられ、これらは概念的に静的相関と動的相関と呼ばれる。HOMO-LUMO ギャップが小さい系（遷移金属原子を含む系や反応の遷移状態など）では、1 つの電子配置波動関数を用いる方法（HF 法）の精度が格別に低下するため（エネルギーの低い軌道に下から順番に電子をつめた電子配置とそれより上の軌道に電子をつめた配置のエネルギー差が小さくなる、すなわち、電子の詰め方が一通りに決まらない）、Multi-configuration SCF (MCSCF)法や配置間相互作用（configuration interaction; CI）法のような複数の電子配置波動関数を重ね合わせた記述が必要になる。このような場合の電子相関が前者に分類される。これ以外の電子相関は動的相関とされ、非極性分子間に働く分散力や CH/π など弱い相互作用で重要となる[10]。蛋白質では水素結合をはじめとして多数の分子内非結合相互作用があり、これらが配座異性体の相対安定性を支配していると考えられるため、また、蛋白質とリガンドの分子間相互作用においても、非極性グループ間の相互作用が重要で、これを精度よく見積もるために動的電子相関が扱える計算法を用いることが

不可欠となる。

残念なことに、簡便な電子相関理論である DFT は、現在のところ、分散力を評価できる汎関数が確立されていないために（このような汎関数の研究は非常に活発に行われており、近い将来、信頼性の高い計算が可能になることが期待される）、生体高分子の計算に用いるには限界がある。したがって、波動関数に基づく電子相関理論を用いることになる。一般に、電子相関理論の計算量は、HF 法に比べて格段に増えるとともに分子サイズ依存性もより急激である。最も簡便な Møller-Plesset の 2 次摂動論 (MP2 法) でも、系のサイズの 5 乗、より高精度な coupled cluster 理論では 7 乗 (CCSD(T) の場合) に比例して計算時間が増える（計算時間のみならず膨大なメモリやディスク容量が必要になる）。電子相関理論においても、1980 年代から巨大分子が扱える方法として、局所相関理論 (local correlation theory) [11, 12] の開発が行われているが、タンパク質を丸ごと計算できるレベルには到達していない（これらの理論では HF 解が求まっていることを前提としているために、数千原子系に適用しようとする、まず、HF 法が解けないという問題がある）。以下で説明する FMO 法は、HF 法のみならず種々の電子相関理論の近似法としても用いることができるため、巨大分子の電子相関レベルの計算が可能である。

3. フラグメント分子軌道法の背景

3. 1 FMO 法の概要

フラグメント分子軌道 (FMO) 法は、巨大分子または分子集合体を、図 1 に示すように、数十原子程度の小さな N 個のフラグメントに分割し、フラグメント（以下、モノマーという）とフラグメントペア（ダイマー）について、他のフラグメントの静電ポテンシャル下で、ほぼ通常の ab initio MO 法と同様の計算を行うだけで、分子の全エネルギーを計算する方法である。全系の全エネルギーは、モノマーの全エネルギーを E_I 、ダイマーの全エネルギーを E_{IJ} とし、次式で計算する。

$$E = \sum_I^N E_I + \sum_{I>J}^N (E_{IJ} - E_I - E_J) + \dots \text{ (higher - body contribution)} \quad (10)$$

双極子モーメントなど他のプロパティの計算にも同様のシリーズ展開を用いる。式 (10) は、最初に提案された FMO 法 [13] を一般化したもので、2 体展開で打ち切ったのがオリジナルの方法 (FMO2 法) であり、3 体展開まで拡張された方法を FMO3 法 [14] と呼んでいる。

FMO 法では、大きな分子をそのまま計算する代わりに、多数の小さな “分子” の ab initio MO 計算を行う。計算すべきモノマーの数は N 個で、ダイマーの数は $N(N-1)/2$ 個となる。100 フラグメントの場合、100 個のモノマーと 4,950 個のダイマーを計算することにな

る。そのため、100 原子程度以下の小さな分子であれば、通常の *ab initio* MO 計算の方が速い。しかし、*ab initio* MO 法は系のサイズの 3 から 4 乗に比例して計算時間がかかるのに対して、FMO 法のシステムサイズ依存性は 2 乗なので（後に述べる近似により、実際はほぼ 1 乗になる）系が大きくなればなるほど FMO 法が高速になる。また、MP2 などの電子相関レベルの計算では、もっと小さな系でも FMO 法の方が速い。また、FMO 法は、数百台の CPU による大規模並列計算が効率よく行えるのが特徴である。数十台のパソコンがあれば数千原子からなる巨大分子の 1 点計算を日常的に行うことができる（数百台あれば構造最適化計算も容易である）。

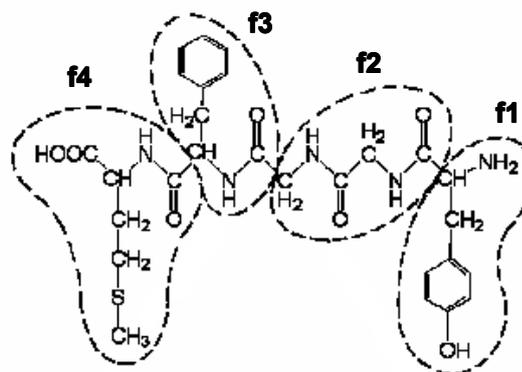


図 1 分子のフラグメントへの分割。

3. 2 エネルギーのシリーズ展開

まず、分子集合体について説明する。分子集合体の全エネルギーは、次のようにシリーズ展開できる [15]。

$$E_{12\dots N} = \sum_{I=1}^N E_I^0 + \sum_{I>J} \Delta E_{IJ}^0 + \sum_{I>J>K} \Delta E_{IJK}^0 + \dots + \Delta E_{12\dots N}^0 \quad (11)$$

ここで、

$$\begin{aligned} \Delta E_{IJ}^0 &= E_{IJ}^0 - E_I^0 - E_J^0 \\ \Delta E_{IJK}^0 &= (E_{IJK}^0 - E_I^0 - E_J^0 - E_K^0) - \Delta E_{IJ}^0 - \Delta E_{JK}^0 - \Delta E_{KI}^0 \\ &\dots \end{aligned} \quad (12)$$

である。 E_X^0 ($X=I, IJ$, など) は孤立した X の全エネルギーで、 ΔE_X^0 は 2 体、3 体などの相互作用エネルギーを表す。この展開は、当然、 N 体相互作用エネルギーまで含めると正確に全系の全エネルギーになる。このシリーズ展開は、分子間相互作用の多体効果を解析するときによく用いられるもので、これにより水分子クラスターなどの水素結合系では 3 体以上の多体効果が大きいことが示されている。したがって、この式の右辺から全系の全エネルギーを精度よく算出しようとする、高次項まで含める必要があり、その場合は、全系を一回で計算する通常の方法より多くの計算時間がかかるので実用的ではない。

FMO 法は、高次の多体相互作用エネルギーを低次に繰り込んで、低次（1 体と 2 体、場合によっては 3 体）で打ち切っても高い精度で全エネルギーが計算できるように工夫された方法である。その基礎になったのは、分子間相互作用のエネルギー分割 (energy decomposition analysis; EDA [16]) のスキームで、これを用いて多体相互作用を低次に繰り込む方法を見出

したものである。したがって、FMO 計算の結果として得られるペア相互作用エネルギー (pair interaction energy; PIE) などのいろいろな量を適切に理解するためには、FMO 法の背景である EDA についての知識が役に立つ。EDA は、もともと、分子間相互作用エネルギーを静電、分極、交換反発、電荷移動相互作用などの物理的に分かりやすい成分に分割して解析する方法として提案されたもので、それぞれの相互作用を孤立分子間の軌道相互作用に基づいて定義し、それらのエネルギーを算出する方法である。ここでは、考え方や表記法の説明のために、まず、EDA について説明し、そのあとでこのスキームを用いて、多体相互作用を 1、2 体相互作用へ繰り込む方法について説明する。

3. 3 分子間相互作用のエネルギー分割

エネルギー分割法は、分子間相互作用の特徴を理解するための解析法として重宝されている。様々な方法が提案されているが、ここでは、FMO 法につながる、概念的に分かりやすい KM 法について説明する。

AB 分子複合体の絶対ゼロ度における結合(解離)エネルギー $\Delta E_{AB}^{\text{bind}}$ は次式で表される。

$$\Delta E_{AB}^{\text{bind}} = \Delta E_{AB}^{\text{int}} + \Delta E_{AB}^{\text{def}} + \Delta E_{AB}^{\text{zp}} \quad (13)$$

ここで、 $\Delta E_{AB}^{\text{int}}$ は相互作用エネルギー、

$$\Delta E_{AB}^{\text{int}} = E_{AB} - (E_A + E_B) \quad (14)$$

である。ここで、 E_{AB} は複合体 AB の全エネルギー、 E_A と E_B は、A と B が複合体中と同じ構造を保ったまま無限に離れたときの、それぞれの全エネルギーである。 $\Delta E_{AB}^{\text{def}}$ は、複合体形成に伴う A と B の構造変形エネルギーの和である。

$$\Delta E_{AB}^{\text{def}} = \Delta E_A^{\text{def}} + \Delta E_B^{\text{def}} = (E_A - E_A^0) + (E_B - E_B^0) \quad (15)$$

ここで、 E_A^0 (E_B^0) は、A(B)分子が孤立状態にあるときの構造での全エネルギーである。 $\Delta E_{AB}^{\text{zp}}$ は、複合体と孤立分子のゼロ点振動エネルギー (zero-point energy; ZPE) の差、

$$\Delta E_{AB}^{\text{zp}} = E_{AB}^{\text{zp}} - (E_A^{\text{zp}} + E_B^{\text{zp}}) \quad (16)$$

である。

エネルギー分割は、相互作用エネルギー $\Delta E_{AB}^{\text{int}}$ を、静電、交換反発、電荷移動相互作用など、物理的に分かりやすい相互作用成分に分割するものである。KM 法では、ハートリー・フォック (Hartree-Fock ; HF) 法の相互作用エネルギーを、分子 A と B の軌道間の相互作用に基づいて、各相互作用成分を次のように定義する (図 2)。

- 1) 静電相互作用 (electrostatic interaction; ES) : 分子 A(B)の電子と分子 B(A)の原子核、分子 A の電子と分子 B の電子の古典的なクーロン相互作用の和である。この相互作用では、軌道相互作用 (軌道の変形) は起こらない。

- 2) 分極相互作用 (polarization interaction; PL) : 分子 A (B) の被占軌道と分子 A(B) の空軌道間の軌道相互作用 (相手分子が及ぼす静電ポテンシャルによって引き起こされる分子内の軌道変形) である。
- 3) 交換反発相互作用 (exchange-repulsion interaction; EX) : 分子 A と B が近づいて、これらの軌道間で重なりが生じると、軌道はパウリの原理を満たすように変形する。これは、A 分子の被占軌道と B 分子の被占軌道の相互作用である。
- 4) 電荷移動相互作用 (charge-transfer interaction; CT) : 分子 A(B) から分子 B(A) への電荷移動 (非局在化) は、分子 A(B) の被占軌道と分子 B(A) の空軌道間の相互作用である。

分子間相互作用エネルギーは、これらの和として、

$$\Delta E_{AB}^{\text{int}} = \Delta E_{AB}^{\text{ES}} + \Delta E_{AB}^{\text{PL}} + \Delta E_{AB}^{\text{EX}} + \Delta E_{AB}^{\text{CT}} + \Delta E_{AB}^{\text{MIX}} \quad (17)$$

と書ける。ここで、最後の項 $\Delta E_{AB}^{\text{MIX}}$ は、1) から 4) の相互作用がカップルした相互作用によるエネルギー (摂動論で 2 次以上の高次の項) で、これの絶対値が大きい場合は EDA の意味が薄れるので注意しなければならない (ただし、化学反応の結合交代は、CT と PL のカップリングで起こるので、その様子を解析することは意味がある [17])。

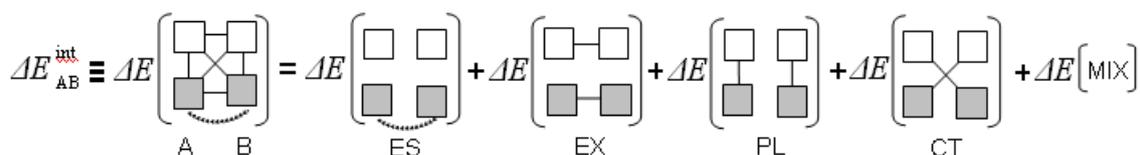
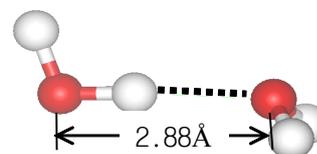


図2 軌道相互作用による相互作用エネルギー成分の定義。ES: 静電相互作用、EX: 交換反発相互作用、PL: 分極相互作用、CT: 電荷移動相互作用。■は被占軌道、□は空軌道を示し、実線は軌道相互作用 (軌道の混合) を、点線は古典的な静電相互作用を表す。 $\Delta E(X)$ は、それぞれ、括弧内に示す静電または軌道相互作用によるエネルギー変化分を意味する (左から 2 つ目の項は、HF 相互作用エネルギーである)。

水分子 2 量体の EDA の例を表 1 に示す。小さな基底関数(6-31G*)を用いた結果なので、相互作用エネルギーを過大評価している (超高精度計算の値は約 -5.0 kcal/mol [18]) ので、このデータは定性的に見るべきである。引力成分で最も大きいのは静電エネルギーで、ついで電荷移動エネルギーである。分極エネルギーは非常に小さい。交換反発エネルギーがかなり大きいことは、分子同士の電子分布がかなり大きな重なりを持つ距離まで近づいていることを示している。静電相互作用に比べて、電荷移動相互作用エネルギーの絶対値は小さいが、水素結合 $0\text{-H}\cdots\text{O}$ の直線性はこの相互作用に起因しているので、分子集合系の構造への影響は無視できない。

エネルギーの成分分割と同様に、分子間相互作用に伴う電子密度分布の変化も、各相互作用に起因する部分に分割することができる。図3に示すように、全体の電子密度分布の変化（差電子密度分布） $\Delta\rho^{\text{SCF}}$ は非常に複雑である。しかし、交換反発相互作用によるもの $\Delta\rho^{\text{EX}}$ は局所的で、この変化は2つの分子の被占軌道の重なりから容易に理解できる。電荷移動相互作用 $\Delta\rho^{\text{CT}}$ も局所的で、この変化はプロトン受容体分子のローンペア軌道が、プロトン供与体のH-O反結合性軌道と相互作用した結果であることが、容易に見て取れる。一方、分極相互作用による変化 $\Delta\rho^{\text{PL}}$ は、分子全体に及び、一見、複雑に見える。しかし、この電子密度分布の変化は、おおむね、結合ごとの分極（結合分極）が伝播している $(a[\delta^+] - [\delta^-]b[\delta'^+] - [\delta'^-]c[\delta''^+] - [\delta''^-] \dots)$ 、a、b、cは原子を示す）とみなして理解できる。実際、大きな分子の場合、結合分極が減衰して伝わっていく様子が見える。このように、各相互作用成分に起因する電子密度分布の変化は比較的単純であるので、これらに基づいて、複雑な全体を理解することができる。なお、分極相互作用のエネルギーは他の成分に比較して非常に小さいにもかかわらず、電子密度分布に大きな影響を及ぼすことを指摘しておく。

表1 水分子2量体のエネルギー分割



相互作用エネルギー (kcal/mol)

ΔE^{int}	-7.8
ΔE^{ES}	-10.5
ΔE^{EX}	6.2
ΔE^{PL}	-0.6
ΔE^{CT}	-2.4
ΔE^{MIX}	-0.5

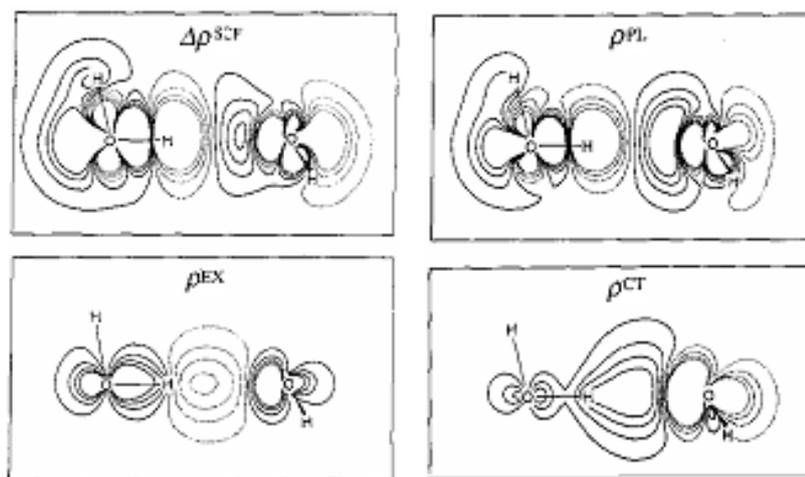


図3 水2量体の、分子間相互作用に伴う電子密度分布の変化（差電子密度分布）。実線は電子密度分布の増加、点線は減少を表す。 $\Delta\rho^{\text{SCF}}$ 、 $\Delta\rho^{\text{PL}}$ 、 $\Delta\rho^{\text{EX}}$ 、 $\Delta\rho^{\text{CT}}$ はそれぞれ、全体（HF相互作用）、分極、交換反発、電荷移動相互作用による差電子密度分布。

KM 法は、2 分子間の相互作用解析のために提案されたものであるが、これを多分子系に拡張した仕事がある [19]。多分子系の EDA は、FMO 法と非常に近い関係にある。これらは GAMESS にプログラムされているので、興味ある読者は EDA を試みられるとよい。ただし、GAMESS の EDA 計算は時間がかかるので、10 分子系を扱うのが精一杯である。一方、これらとはほぼ同等な結果が得られる、FMO 法を用いた EDA (pair interaction energy decomposition analysis; PIEDA [20]) が開発され、GAMESS の FMO ルーチンに組み込まれている。PIEDA を用いると、数千分子系の計算も可能である。

ここでは、HF 相互作用エネルギーについて説明したが、電子相関エネルギーの分子間相互作用エネルギーへの寄与は、別途、電子相関レベルの計算を行って、相関エネルギー成分として加えればよい。これには、分子間相互作用に伴う軌道の変形に起因する“分子内電子相関エネルギーの変化”と“分子間の分散相互作用(dispersion energy)”の両者が含まれる。

3. 4 多体相互作用の 1 体と 2 体への繰り込み

EDA の軌道相互作用のスキームで、3 分子 (1、2、3) の分子間相互作用エネルギー ΔE_{123} は、図 4①のように書ける。1 本の線で表された各軌道相互作用が独立であると仮定すると (2 次摂動の範囲で正しい)、①に含まれる軌道相互作用と静電相互作用を任意のグループに分けることができる。さらに、軌道相互作用の数 (軌道ブロック間を結ぶ線の数) と点線で

$$\begin{aligned}
 \Delta E_{123} &= \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) \quad \text{①} \\
 &= \left\{ \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) \right\} \quad \text{②} \\
 &+ \left\{ \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) \right\} \quad \text{③} \\
 &+ \left\{ \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) \right\} \quad \text{④} \\
 &- \left\{ \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) \right\} \quad \text{⑤} \\
 &= \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) - \left\{ \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) + \Delta E \left(\begin{array}{ccc} \square & \square & \square \\ \blacksquare & \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right) \right\} \quad \text{⑥} \\
 &\quad \Delta E_{12(3)} \quad \Delta E_{23(1)} \quad \Delta E_{31(2)} \quad \Delta E_{1(23)} \quad \Delta E_{2(31)} \quad \Delta E_{3(12)}
 \end{aligned}$$

図 4 3 分子 (1、2、3) の分子間相互作用エネルギーの静電相互作用と軌道相互作用による表現。■は被占軌道、□は空軌道を表す。 $\Delta E(X)$ は、それぞれ、括弧内に示す静電または軌道相互作用によるエネルギー変化分を意味する。①は全相互作用で、ここに含まれる相互作用を、最終的に、⑥のようにグループ化する。

表した静電相互作用 (これはいつでも加成性が成り立つ) の数が①と同じであればよいので、

これが保たれるようにして、任意の相互作用項を足したり、引いたりしてもよい。このことを利用して、2体相互作用の形式にグループ化すると、②から④のようになる。②から④に含まれる相互作用の和をとると、⑤で示す相互作用を2重にカウントしていることが分かる。したがって、これらを引いておけば、相互作用の数が①と一致する。

次に、②は、⑥の第1項のようにまとめることができる。これは、分子3が及ぼす静電ポテンシャルの下での2分子（1と2）の相互作用を表している。第2と3項も同様な2分子相互作用である。⑤の第1項と第4項を合わせると、⑥の第4項になる。これは、3分子中での分子1の分極相互作用である。同様に、⑥の第5、6項は、それぞれ、分子2と3の分極相互作用である。⑥は、3分子の分子間相互作用エネルギーが、(形式的に)1分子の分極エネルギー（1体の量）と2分子の相互作用エネルギー(2体の量)で書けることを示している。

3体相互作用の例で説明したが、ここで用いた相互作用のグループ化は一般に N 分子系でも成り立つので、 N 体相互作用を1体と2体に繰り返すことができたことになる。さらに、1分子 (N 分子中のモノマー) と2分子 (N 分子中のダイマー) の項は、それぞれ自分以外の分子から受ける静電ポテンシャル (環境静電ポテンシャル) 中でのモノマーとダイマーという同じ物理的描像を持っている。これは、多体相互作用の最も単純で美しいモデルと言うことができるだろう。

さて、分子間相互作用エネルギーが、1体と2体の相互作用エネルギーの和で書けたので、これらに孤立分子のエネルギーを加えると系の全エネルギー E_{123} となる。3分子系の例では、

$$E_{123} = (\Delta E_{12(3)} + \Delta E_{23(1)} + \Delta E_{31(2)} - \Delta E_{1(23)} - \Delta E_{2(31)} - \Delta E_{3(12)}) + E_1^0 + E_2^0 + E_3^0 \quad (18)$$

となり、これは、

$$\begin{aligned} E_{123} &= (\Delta E_{12(3)} + E_1^0 + E_2^0) + (\Delta E_{23(1)} + E_2^0 + E_3^0) + (\Delta E_{31(2)} + E_3^0 + E_1^0) \\ &\quad - (\Delta E_{1(23)} + E_1^0) - (\Delta E_{2(31)} + E_2^0) - (\Delta E_{3(12)} + E_3^0) \\ &= E_{12(3)} + E_{23(1)} + E_{31(2)} - E_{1(23)} - E_{2(31)} - E_{3(12)} \end{aligned} \quad (19)$$

と書ける。 $E_{X(Y)}$ は、 Y が及ぼす静電ポテンシャル中での X の全エネルギー (Y との静電相互作用エネルギーを含む) である。これを、一般的に N 分子系で書くと、

$$\begin{aligned} E &= \sum_{I>J}^N E_{IJ} - (N-2) \sum_I^N E_I \\ &= \sum_I^N E_I + \sum_{I>J}^N (E_{IJ} - E_I - E_J) \end{aligned} \quad (20)$$

となる。ここで、全系のエネルギーを E として、モノマーとダイマーのエネルギーの静電ポテンシャルを及ぼす分子の添え字 (添え字の括弧部分) は省略した。このようにして導いた

全エネルギーの表現が、まさに、FMO法で用いられているものである。

多体相互作用を1、2体に取り込んだここでのやり方は、3体以上についても成り立つ。3体補正を加えた、3体展開FMO (FMO3) は、2体展開FMO(FMO2)より高い精度で通常の ab initio MO 計算の結果を再現する。

さて、次の課題は、 N 分子中のモノマー、ダイマー、トリマー・・・のエネルギーの計算法を見つけることである。これらのエネルギーは、多体のEDA計算から求めることができるが、この計算では、各相互作用成分を求めるために、全系と同じサイズの計算を複数回(各相互作用成分に対応した軌道相互作用を制限した計算)行わなければならないので、巨大分子系の計算法とはなり得ない。したがって、環境静電ポテンシャル中のモノマーとダイマーを少ない計算量で効率よく計算する方法が必要となるが、まさに、フラグメント分子軌道法がその方法である。

4. フラグメント分子軌道法

4. 1 分子集合系

前章で導いた多体効果を繰り込んだモノマーとダイマーの効率のよい計算方法を、まず、分子集合体の場合(系をフラグメントに分割する際に、共有結合を切断する必要がない)について説明する。これは、最初、Pair Interaction Molecular Orbital(PIMO)法として提案されたものである[21]。式(20)の右辺にある E_I および E_{IJ} はそれぞれ他の分子が作る静電ポテンシャル(環境静電ポテンシャル)を受けて分極したモノマー I とダイマー IJ のエネルギーである。このような状態は、モノマー I やダイマー IJ の Fock 演算子に周りのモノマーからの静電ポテンシャル \mathbf{V} (式(24))を付加した modified Fock 演算子 $\tilde{\mathbf{F}}$ (式(22))を用いて、Fock 方程式(式(21))(簡単のために閉殻系と仮定する)を解くことにより求めることができる。

$$\tilde{\mathbf{F}}^x \mathbf{C}^x = \mathbf{S}^x \mathbf{C}^x \tilde{\boldsymbol{\epsilon}}^x, \quad (21)$$

$$\tilde{\mathbf{F}}^x = \tilde{\mathbf{H}}^x + \mathbf{G}^x, \quad (22)$$

$$\tilde{\mathbf{H}}_{\mu\nu}^x = H_{\mu\nu}^x + V_{\mu\nu}^x, \quad (23)$$

$$V_{\mu\nu}^x = \sum_{K \neq x} \left\{ \sum_{A \in K} \left\langle \mu \left| -\frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} \right| \nu \right\rangle + \sum_{\rho\sigma \in K} D_{\lambda\sigma}^K (\mu\nu | \rho\sigma) \right\} \quad (24)$$

$$E_x = \frac{1}{2} \text{Tr}^x \left(\mathbf{D}^x (\tilde{\mathbf{H}}^x + \tilde{\mathbf{F}}^x) \right) + E_x^{\text{NR}} \quad (25)$$

ここで、モノマーとダイマーは、それぞれ、 $x=I$ と $x=II$ である (FM03 でのトリマーは $x=IJK$)。式(24)の環境静電ポテンシャル \mathbf{V} は、核引力項と電子間反発項 ($(\mu \nu | \lambda \sigma)$ は 2 電子クーロン積分) からなる。

さて、まず、モノマーの状態の求め方であるが、これを求めるには、他のモノマーが作る静電ポテンシャルが分かっている必要がある。2 次摂動の範囲内で導いた結果によると、事前に孤立分子を解いておいて、その電子分布を用いて静電ポテンシャルを計算すればよい。しかし、物理的描像に従うなら、求めるべきモノマーの状態は、系中の環境で分極した状態

図2 FMO-HF 計算のフローチャート

(“分子内モノマー”) である。これは、各モノマーの状態を、全モノマーが self-consistent になるまで繰り返し計算を行うことにより求める方が理にかなっている。このようにすると、

モノマーの分極相互作用に関して、 N 体相互作用までの高次項を取り込むことができる（多体系のEDAで N 体の分極エネルギーを求めたのと等価である）。

次に、ダイマー（“分子内ダイマー”）計算であるが、この状態はself-consistentになったモノマーが作る静電ポテンシャル中で一度だけ計算する（周りのモノマーとself-consistentに解くことはしない）。一度だけの計算というのは、計算時間を節約するという目的ではないことに注意してほしい。式(20)の、ダイマーの和には過剰（2倍）な分極相互作用エネルギーが含まれており、モノマーエネルギーの和（1倍の分極エネルギーを含む）が差し引かれて正しく計算できるようになっている。したがって、モノマーとダイマー中のモノマー（仮想的に考えるだけ）は同じ分極エネルギーをもたないと、完璧にキャンセルしなくなり、この分だけ誤差となる。すなわち、系の分極エネルギーを過剰に計算しないために、ダイマーはモノマーの電子分布を固定して、それらがつくる静電ポテンシャル中で解かなければならないのである（以上の手順は、図5のフローチャートで示してある）。このようにして、全系の計算を一切行うことなく、モノマーとダイマー（場合によってはオリマーも）の計算を行うだけで、式(20)により全系のエネルギー（他のプロパティも同様）を求めることができる。

2体展開FM0法が、どの程度の精度で3体エネルギーを取り込んでいるかを、水分子ク

表2 水分子クラスターの m -体相互作用エネルギーとFM02相互作用エネルギー(kcal/mol)^a。

system	ab initio				FM02
	2-body	3-body	4-body	total	
cyclic trimer	-21.86	-4.07		-25.93	-25.91
linear trimer	-11.03	0.85		-10.18	-10.33
square tetramer	-35.26	-10.56	-0.80	-46.63	-47.45

^a計算レベルはRHF/6-31G。構造は図6に示す。それぞれの方法で最適化した構造を使用。

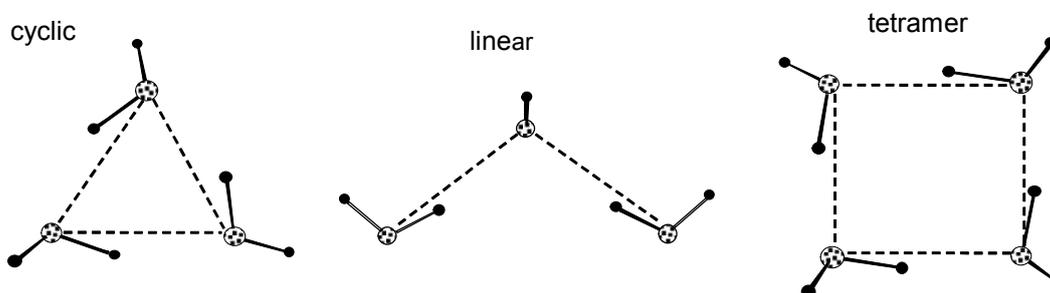


図6 水分子クラスターの構造

ラスターの例で示す (表 2)。Cyclic 3 量体は非常に大きな 3 体エネルギー (-4.07kcal/mol) を持つが、FM0 は 0.02 kcal/mol の誤差でこれを取り込んでいる。Linear 3 量体の 3 体エネルギーは不安定化であるが、これについても、FM0 は -0.15 kcal/mol の誤差で全相互作用エネルギーを再現している。4 量体の FM0 の相互作用エネルギーの誤差は -0.82 kcal/mol で、過大評価をしている。しかしながら、単純な 2 体近似では 10 kcal/mol 以上の誤差になることと比べると、FM0 が多体効果を精度よく取り込んでいることが分かる。FM02 の誤差は、一定の傾向があり特定の形で電荷移動相互作用がカップルしていると大きくなることが指摘されている [14]。

さて、ここで FM0 法がどのように多体相互作用を取り込んでいるかを見てみよう。全エネルギーの計算式 (20) に現れるモノマーとダイマーのエネルギーは、自分以外のモノマーとの静電ポテンシャルエネルギーを含んでいる。そのため、この表現のままでは相互作用エネルギーそのものが分かりにくい。そこで、これらのエネルギーから環境との静電相互作用エネルギーを引いた内部エネルギー E_x 、

$$E_x = E_x - \text{Tr}(\mathbf{D}^x \mathbf{V}^x) \quad (26)$$

を用いて、式(20)を書き換えると、

$$E = \sum_I E_I + \sum_{I>J} (E_{IJ} - E_I - E_J) + \sum_{I>J} \text{Tr}(\Delta \mathbf{D}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ}) \quad (27)$$

となる。ここで、 \mathbf{D}^x ($x=I$ がモノマー、 $x=IJ$ がダイマーを示す) は、 x の電子密度行列で、 \mathbf{V}^x は x にかかる環境静電ポテンシャルである。また、

$$\Delta \mathbf{D}_{\mu\nu}^{IJ} = \mathbf{D}_{\mu\nu}^{IJ} - \mathbf{D}_{\mu\nu}^I - \mathbf{D}_{\mu\nu}^J \quad (28)$$

で、これはダイマーとモノマーの差電子密度行列である。

モノマーの内部エネルギー E_I は、分子が環境静電ポテンシャル下で分極した状態のエネルギーで、孤立分子に比べて常に不安定化されている。この不安定化エネルギーは、EDA で定義された分極エネルギーの一部 (分極の不安定化成分 ΔE^{PLd}) で、

$$\Delta E^{\text{PLd}} = \sum_I E_I - \sum_I E_I^0 \quad (29)$$

である。分極エネルギー ΔE^{PL} は、これと、分極することにより余分に得た静電エネルギー (分極の安定化成分 ΔE^{PLs}) の和で書ける。

$$\Delta E^{\text{PL}} = \Delta E^{\text{PLd}} + \Delta E^{\text{PLs}} \quad (30)$$

式(27)の第 2 項は、分極で変形したモノマー間の相互作用エネルギーであり、静電、分極、交換反発、電荷移動相互作用を含んでいる。ただし、この状態をゼロ次として EDA を行うと分極相互作用エネルギーはゼロとなることに注意してほしい。なぜなら、ここでのゼロ次の

状態は、 N 分子すべてについて、すでに分極の軌道相互作用を self-consistent に取り込んでいるためである（分極に対応する軌道相互作用はない）。すなわち、この状態の静電相互作用エネルギーは分極安定化成分を含むことになる。したがって、この状態間の静電相互作用エネルギー $\Delta E_{\text{pol}}^{\text{ES}}$ から、本来の孤立分子間の静電相互作用エネルギー ΔE^{ES} を差し引くと、分極エネルギーの安定化成分 ΔE^{PLs} が得られる。

$$\Delta E^{\text{PLs}} = \Delta E_{\text{pol}}^{\text{ES}} - \Delta E^{\text{ES}} \quad (31)$$

以上の考察から、FMO 法の全エネルギーは、 N 体分極エネルギー（水分子のような極性分子間の相互作用では、これが最も重要な多体効果である）を含んでいることが分かる。式(27)の第2項は、上述した静電・分極エネルギーに加えて、分極したモノマー間の交換反発と電荷移動相互作用を含んでおり、これらは孤立分子間のものとは少々異なっていて、これらにも多体効果が含まれている。第3項はあからさまな多体相互作用である ($\Delta \mathbf{D}^G$ は2体の量で、これと周りのモノマーとの静電相互作用なので3体の量になる)。この項は、フラグメント間の相互作用（交換反発や電荷移動相互作用など）によって変化した電子密度分布（差電子密度）と環境との静電ポテンシャルエネルギーである。これの大部分は、環境により電荷移動が促進されたり、抑制されたりする効果であると解釈できる。すなわち、この項は、電子供与体側のモノマーの近くに負（正）電荷があると（不）安定化となり、電子受容体側のモノマーの近くに正（負）電荷があると（不）安定化となる。

4. 2 共有結合系

巨大分子系では、フラグメントに分割するために共有結合を切断しなければならない。FMO 法では、この分割は切断する結合の電子対は保存したまま行う。その理由は、もし、2つのラジカルに開裂させると、この共有結合エネルギー（約 100kcal/mol）を“分子間相互作用”で回復しなければならない。先に説明したように、FMO 法は、おおよそ2次摂動論の範囲で分子間相互作用を扱う理論を基礎としているので、このような大きなエネルギーを精度よく求めるのは困難だからである。

分子の分割は、電子の非局在化が少ない単結合を切断する（切り離す）のが良い（計算結果の精度が高い）。ポリペプチドの場合は図 7a,b のように $\text{C}\alpha\text{-C}$ で分割するのがよい（結合を切り離した原子、今の場合 $\text{C}\alpha$ 、を bond-detached atom ; BDA と呼ぶ）。切り離した結合の電子対（2電子）は図に示すように BDA の右側のフラグメントに帰属させる。BDA は両フラグメントで仮想原子として扱うが、その核電荷は、電子数の割り振りにあわせて配分する。すなわち、図 7c で、 $f : 1$ フラグメントは1電子を隣のフラグメントに与えたので、このフラグメントの仮想原子の核電荷は、炭素原子の+6から1引いた+5とする。一方、 $f : 1+1$ フラグメントは、余分に割り振られた1個の電子に対応して、仮想原子の核電荷は+1とする。両フラグメントのこれらの仮想原子はともに同じ位置に置かれるので、当然、これらの仮想原子間の核間反発エネルギーは無視する。このようにしてフラグメントの

電荷が元のものと同じになるようにしておくと、分子内で遠く離れたフラグメント間の非結合相互作用エネルギーが、ほぼ、分子間相互作用のエネルギーに相当する値になるので、後で述べるように、分子内・分子間非結合相互作用の解析に使う場合に便利である（BDAの核電荷の割り振りは、してもしなくても、全エネルギーや他のプロパティの値は同じになることに注意してほしい）。ただし、共有結合でつながったフラグメント間の“相互作用”には、BDAの“原子内相互作用”（大雑把に言えば、原子内での $(+5/5e)$ と $(+1/1e)$ の相互作用。ただし、 $+5$ と $+1$ の“核間反発”はゼロとする）が含まれるので、物理的に無意味なエネルギーである。

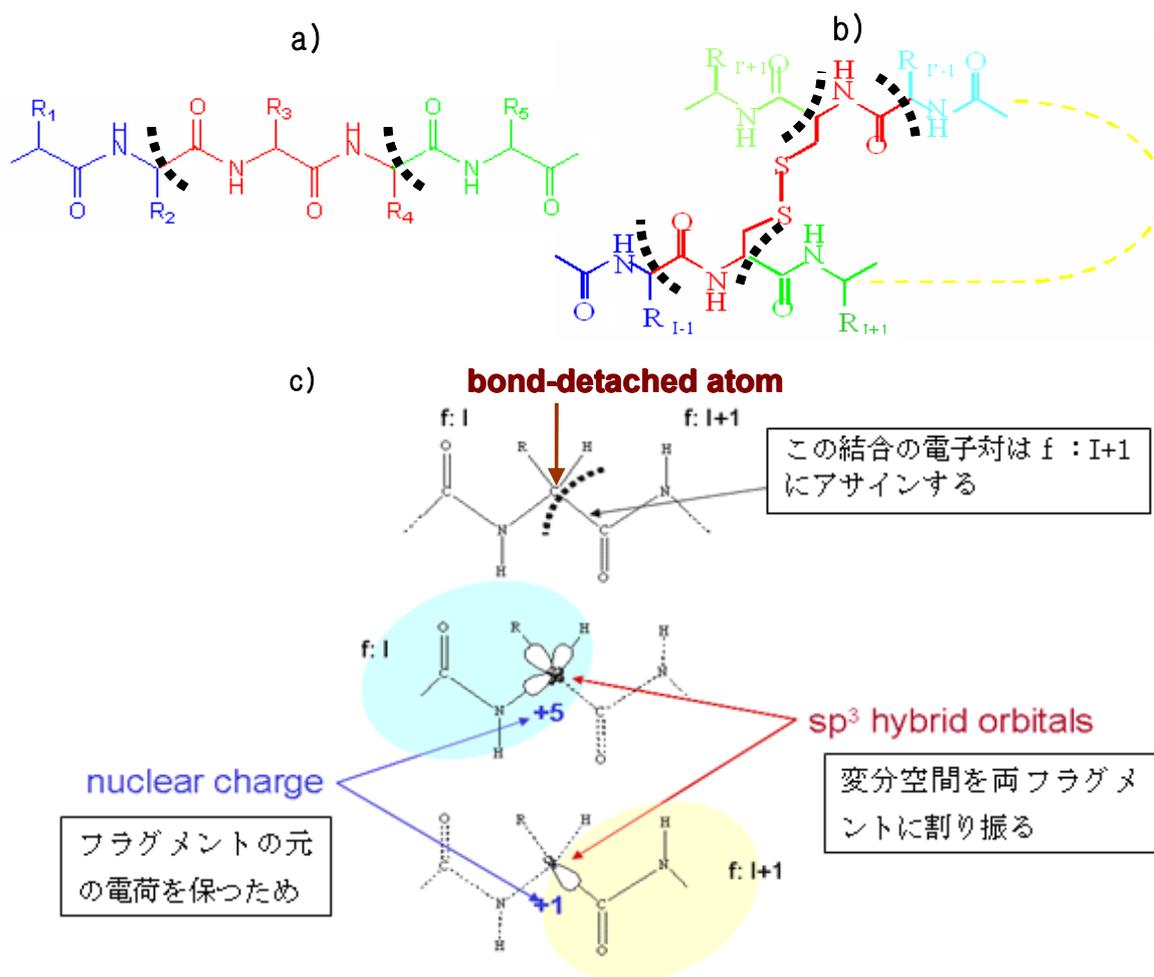


図7 共有結合系のフラグメント分割と境界の処理。a)ペプチドのフラグメント分割例（2残基単位、点線円弧が切断部位を示す）、b)S-S結合したCys残基の分割、c)フラグメント分割位置の原子（bond-detached atom）の電子、核電荷と基底関数の割り振り。

共有結合を切断すると、境界をいかに処理するかが問題になる（水素原子でキャップすることが多い）。FMO法では、BDAの基底関数を混成軌道に変換して、これをフラグメントに振り分けることで境界処理を行う。この振り分けは、必要な混成軌道以外の基底関数をそれぞれのフラグメントのMO空間から排除するための射影演算子を用いることで容易に行える（図

7c)。具体的には、式(23)のコアハミルトニアンを、射影演算子を加えた次のもので置き換えればよい。

$$\tilde{\mathbf{H}}_{\mu\nu}^x = H_{\mu\nu}^x + V_{\mu\nu}^x + \sum_i B_i \langle \mu | \varphi_i^h \rangle \langle \varphi_i^h | \nu \rangle, \quad (32)$$

ここで、 φ_i は混成軌道で、 B は系に依らない一定値で、十分大きな値（ 10^6 Hartree）を用いる。混成軌道は、どんな LMO から作ったものを用いても計算結果への影響は小さいが、NLMO（Natural Localized Molecular Orbital [22]）をもとに作成することを推奨している。BDAが sp^3 炭素原子の場合、 CH_4 分子の NLMO から、炭素原子の MO 係数のみ取り出して、規格化したものを用いる（規格化は必須の要件ではない）。

4. 3 高速化のための近似

FMO 法では、モノマーとダイマー（FMO3 ではトリマーも）のみ計算すればよいので、計算する系のサイズは小さいが、それぞれにかかる静電ポテンシャルの計算には2電子積分が含まれており、この計算の負荷が結構大きい。これは、遠くはなれたモノマーからの静電ポテンシャルの計算を、Mulliken 近似や点電荷近似で置き換えることによって高速化できる。この際、先に述べたように、FMO 法はモノマーとダイマーのエネルギーの微妙なバランス（分極エネルギーの相殺）の下に成り立っているので、近似を導入することによりこのバランスをこわしてしまうと、大きく精度が低下する。モノマーとダイマーに個別に静電ポテンシャル近似を適用すると、このバランスが保障されない。全エネルギーの計算式として、式(27)を用いると、環境静電ポテンシャルとしてはダイマーものだけしか含まないので、この問題をほぼ回避できる [23]。

静電ポテンシャル近似のひとつは、2電子積分の Mulliken 近似を用いて、

$$V_{\mu\nu}^K \cong \sum_{\lambda \in K} (\mathbf{D}^K \mathbf{S}^K)_{\lambda\lambda} (\mu\nu | \lambda\lambda) \quad \text{for } R_{\min}(x, K) \geq L_{aoc} \quad (33)$$

とする (esap 近似)。これは比較的近距離のモノマーに適用できる。より遠距離のフラグメントには、Mulliken の原子電荷 Q_A を用いた点電荷近似、

$$V_{\mu\nu}^K \cong \sum_{A \in K} \left\langle \mu \left| \frac{Q_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} \right| \nu \right\rangle \quad \text{for } R_{\min}(x, K) \geq L_{pic} \quad (34)$$

を用いる (esppc 近似)。これらは、モノマーとダイマーの計算ともに適用できる。

ダイマー計算では、上記の静電ポテンシャル近似に加えて、遠く離れたモノマーで構成されるダイマーについては、Fock 方程式を解くことなく、モノマー間の静電相互作用エネルギーを計算するだけで十分な精度でダイマーのエネルギーが計算できる (esdim 近似)。

$$E_{IJ} \cong E_I + E_J + Tr(\mathbf{D}' \mathbf{u}^I) + Tr(\mathbf{D}' \mathbf{u}^J) + \sum_{\mu\nu \in I} \sum_{\lambda\sigma \in J} D'_{\mu\nu} D'_{\lambda\sigma} (\mu\nu | \lambda\sigma) \quad (35)$$

ここで、 \mathbf{u}^I はフラグメント I の核引力積分行列である。この近似により、系が大きくなる(フ

ラグメント数が増える)につれて、計算すべきダイマーの数が理論値の 1/10、1/100 と急減するため、計算量を大幅に減らすことができる。

5 拡張フラグメント分子軌道法

5.1 電子相関理論

FMO スキームで計算できる電子相関理論は、密度汎関数理論 (DFT)、MP2、CC および MCSCF が開発されている。DFT は、HF 法の交換項 (式(5)の括弧内第二項) を電子密度の関数である交換相関項に置き換えるだけなので、HF 法とまったく同様に、FMO 法が適用できる (FMO-DFT 法[24])。MP2 と CC は、HF エネルギーと電子相関エネルギー別々に計算されるので、HF レベルの FMO モノマーとダイマーについて電子相関エネルギーの計算を行い、HF レベルの場合と同様に、多体からの寄与を順次加えて計算すればよい。他の局所相関理論で localized orbital を用いるのと違って、FMO 法ではモノマーとダイマーのカノニカル軌道を用いて、通常の ab initio 計算と同じ計算を行えばよい。たとえば、FMO-MP2 法[25]では、FMO-HF のモノマーとダイマーの MO と軌道エネルギーを用いて、それぞれの MP2 電子相関エネルギー、

$$E_x^{\text{corr}} = -\frac{1}{4} \sum_{i,j}^{\text{occ}} \sum_{p,q}^{\text{unocc}} \frac{|(ij||pq)|^2}{\tilde{\epsilon}_p^x + \tilde{\epsilon}_q^x - \tilde{\epsilon}_i^x - \tilde{\epsilon}_j^x} \quad (36)$$

を計算し (モノマーは $x=I$ 、ダイマーは $x=IJ$)、これらを用いて、次式によって全系の電子相関エネルギーを求める。

$$E^{\text{corr}} = \sum_I E_I^{\text{corr}} + \sum_{I>J} (E_{IJ}^{\text{corr}} - E_I^{\text{corr}} - E_J^{\text{corr}}) + \text{higher-body contributions} \quad (37)$$

全エネルギー E は、これに HF エネルギー E^{HF} を加えて得られる。

$$E = E^{\text{HF}} + E^{\text{corr}} \quad (38)$$

FMO スキームの電子相関エネルギー計算では、局所電子相関理論と同様に、距離が離れたダイマーからの相関エネルギーへの寄与を無視することができ、計算すべきダイマーの数が減らせるので、計算が非常に高速である。多配置電子相関理論の FMO 法 (FMO-MCSCF 法) は、上記とは異なり、解き方は FMO-HF 法に近い (興味ある読者は文献[26]を参照して欲しい)。

5.2 多階層 FMO

計算する対象やプロパティによっては、系全体をすべて同じ精度で計算する必要がなく、重要な部分のみ高精度で、残の部分を精度は落ちるが高速な計算法で、といったやり方ではほとんど精度を落とすことなく計算時間が節約できる場合がある。たとえば、蛋白質とリガンドの結合エネルギーを計算する場合、結合ポケットの残基とリガンドのみ電子相関を考慮した計算で、残りは HF 計算で、といった例や、同じ波動関数でも高精度部分は大きな基底関数で、残りは小さな基底関数で扱うなどである。このような、ひとつの系で部分ごとに異なる

った波動関数と基底関数を用いることができるアプローチの代表的なものにONIOM法[27]がある。また、量子論の範囲内だけでなく、量子と古典の融合法 (QM/MM 法) もこのような扱いの一つと考えられる。

FMO 法でも、系を階層的に計算できる方法が開発されている (multi-layer FMO; MFMO[28])。MFMO 法では、全フラグメントをいずれかの階層に帰属させる。各階層のモノマーは、同一階層のモノマーと自分より高いすべての階層のモノマーで self-consistent にする (最低階層に属するモノマー以外は、ひとつのモノマーは異なった計算レベルで複数回計算することになる)。そして、同一階層内のダイマーと、自分とより高い階層のモノマーからなるダイマーをすべて計算する。すなわち、階層間のペア相互作用は低い方のレベルで計算する。その際、自分より低い階層のモノマーからの静電ポテンシャル中で計算する(図8)。

MFMO 法の全エネルギー(FMO2 の場合)は次式となる、

$$E = \sum_I^N E_I^{L_I} + \sum_{I>J}^N (E_{IJ}^{L_{IJ}} - E_I^{L_{IJ}} - E_J^{L_{IJ}}) \quad (39)$$

ここで、 L_I はモノマー I が属する階層を示し、 L_{IJ} は L_I と L_J のうちの低い方の階層を示す。

MFMO 法の現バージョンでは計算レベルはすべて ab initio 法に限定されているが、最低レベルの計算法として古典力場 (MM) を加えることも可能であり、そのような融合法の開発が計画されている。

6. フラグメント分子軌道法の精度

6. 1 エネルギー

FMO 法の精度 (ab initio 計算の再現性) は、切断する結合の性質とフラグメントのサイズでおおよそ決まる。sp³ 炭素のように、できるだけ電子の非局在化が少ない位置で結合を切断するのがよい。フラグメントサイズは、大きくとるほど高い精度 (ab initio MO 計算の結果に近い) が得られる。一方、フラグメントサイズが大きくなるほど、計算時間がかかる。また、フラグメントサイズが同じなら、基底関数が大きいくほど誤差 (ab initio の結果との差) が大きいという傾向がある。また、誤差はフラグメントの数にほぼ比例して増加する。これらの一般的傾向を念頭において、構造最適化など時間がかかる計算を行う場合は、事前

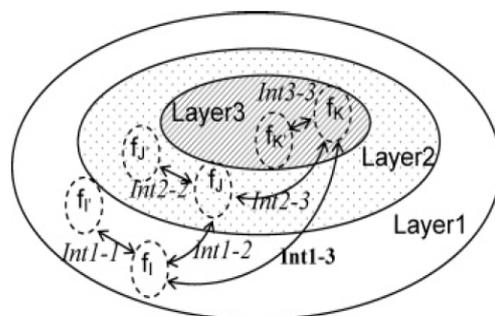


図8 MFMO の概念図 (3 階層の例)。全フラグメントをいずれかの階層にアサインする。各階層のモノマーは、同一階層のモノマーと自分より高いすべての階層のモノマーで self-consistent にする。同一階層内のダイマーと、自分とより高い階層のモノマーからなるダイマーをすべて計算する。その際、自分より低い階層のモノマーからの静電ポテンシャル中で計算する

にフラグメントサイズを大きくした計算で誤差評価をしておくことを推奨する (私たちの経験では、フラグメントサイズを倍にすると、全エネルギーの誤差がおおよそ 1/2 になる。このことから、*ab initio* 計算ができない巨大分子であっても、誤差のオーダーは知ることができる)。あるいは、同じフラグメントサイズで FM03 計算を行って、その結果との差を見ることでも同様な誤差評価ができる。さらに、FM03 計算からは、3 体効果が大きいフラグメントの組を知ることができるので、これを見てフラグメント分割をやり直すことで、誤差を減らせる可能性もある。いづれにしても、必要な精度を確保できる最小のフラグメントサイズを見出せば、計算時間が節約できる。

蛋白質の FM0 計算では、2 アミノ酸残基を 1 フラグメントにとると、全エネルギーの誤差は数 kcal/mol 程度であることが経験的に分かっている (6-31G*基底関数による 100 残基程度の蛋白質の場合)。FM02 法の誤差の主な起源は、3 フラグメント間でのカップルした電荷移動相互作用であることが示されている [14]。この観点からも、適切なフラグメントのとり方を判断できる。水

分子クラスターやポリペプチドの α -helix 配座は、カップルした水素結合が存在するため、相対的に誤差が大きくなる。したがって、このような系のいろいろな配座異性体の相対エネルギーを計算しようとする場合は、慎重に誤差を評価しなければならない。

参考のために、表 3 に FM02,3-RHF 法による水分子クラスターと α -helix、 β -strand ポリアラニンの誤差を示す。FM03(2 残基/フラグメント分割)の誤差は、最大、2.3 ミリハートリー (6-31G*基底関数) である。6-311G*基底関数の誤差は、6-31G*に比べておおよそ 2-3 倍大きい。表 4 に、FM02,3-MP2 に電子相関エネルギーの誤差を示す。FM03 で 2 残基/フラグメントの場合の誤差は、6-31G*と 6-311G*基底関数で、それぞれ、最大 1.2、5.0 ミリハートリー

表 3 FM0 n/m による HF 全エネルギーの誤差 (*ab initio* との比較)。エネルギーの単位はミリハートリー。 n 体展開 FM0、 m 分子(またはアミノ酸残基)/フラグメント分割。

System	FM02/1 ^a	FM02/2 ^a	FM03/1 ^b	FM03/2 ^b
6-31(+) <i>G</i> *				
(H ₂ O) ₁₆	-8.102	-4.395	0.621	0.256
(H ₂ O) ₃₂	-21.440	-13.661	2.123	0.612
(H ₂ O) ₆₄	-53.088	-31.434	6.048	2.357
α -(ALA) ₁₀	-8.173	-1.761	0.558	0.021
β -(ALA) ₁₀	-10.427	0.005	-0.191	0.002
α -(ALA) ₂₀	-22.513	-5.686	1.714	0.229
β -(ALA) ₂₀	-23.183	0.068	-0.447	0.010
α -(ALA) ₄₀	-53.022	-14.254	4.295	0.822
β -(ALA) ₄₀	-48.641	0.213	-0.955	0.026
1L2Y	-9.434	-0.639	0.155	-0.083
6-311(+) <i>G</i> *				
(H ₂ O) ₁₆	-17.888	-9.682	3.054	1.202
(H ₂ O) ₃₂	-48.032	-28.013	10.676	3.463
(H ₂ O) ₆₄	-119.662	-69.825	28.058	11.124
α -(ALA) ₁₀	-23.377	-8.733	-3.129	-0.105
β -(ALA) ₁₀	-17.595	0.151	0.058	0.018
α -(ALA) ₂₀	-61.427	-25.333	-8.778	-0.411
β -(ALA) ₂₀	-38.704	0.561	0.248	0.078
α -(ALA) ₄₀	-141.594	-59.834	-20.350	-1.031
β -(ALA) ₄₀	-80.774	1.430	0.645	0.203
1L2Y	-57.915	-18.396	-8.636	-0.371

^aUsual two-body approximations (RESPAP = 1.5, RESPPC = 2.5, and RESDIM = 2.5).

^bUsual three-body approximations (RESPAP = 0, RESPPC = 0, RESDIM = 5.0, and RITRIM = 2.5).

一である（それぞれ、電子相関エネルギーの 99.996%、99.60%）。詳細およびその他の系、その他のプロパティの誤差については、文献[29]を参照されたい。

表 4 FMO n/m による MP2 電子相関エネルギーの誤差 (ab initio MP2 との比較)。エネルギーの単位はミリハートリー。 n 体展開 FMO、 m 分子(またはアミノ酸残基)/フラグメント分割。

System	FMO2/1 ^a	FMO2/2 ^a	FMO2/1 ^b	FMO2/2 ^b	FMO3/1 ^b	FMO3/2 ^b	MP2
(H ₂ O) ₁₆	-1.290	-0.724	-1.235	-0.709	0.022	0.020	-3.00561269
(H ₂ O) ₃₂	-2.520	-1.984	-2.882	-2.052	0.098	-0.085	-6.02565675
(H ₂ O) ₆₄	-4.719	-2.001	-6.334	-2.875	0.605	0.171	-12.08009436
α -(ALA) ₁₀	1.037	-0.305	2.026	-0.275	-0.628	-0.026	-7.94486866
β -(ALA) ₁₀	0.027	0.200	-0.454	0.099	-0.081	0.013	-7.89106368
α -(ALA) ₂₀	1.710	-0.824	3.908	-1.076	-1.924	-0.339	-15.17568264
β -(ALA) ₂₀	0.471	0.621	-0.922	0.279	-0.157	0.051	-15.06666439
α -(ALA) ₄₀	3.275	-1.777	7.318	-2.907	-4.810	-1.175	-29.63499871
β -(ALA) ₄₀	1.407	1.493	-1.850	0.643	-0.303	0.130	-29.41790233
1L2Y	2.052	3.328	5.537	2.741	-1.981	-0.248	-22.08696021

6-31(+) G^* is employed throughout.

^aUsual two-body approximations (RESPAP = 1.5, RESPPC = 2.5, RESDIM = 2.5, RCORSD = 2.0).

^bUsual three-body approximations (RESPAP = 0, RESPPC = 0, RESDIM = 5.0, RITRIM = 2.5, RCORSD = 4.0, and RCORST = 2.0).

6. 2 最適化構造

FMO 法のエネルギー勾配はほぼ解析的に計算できる [30]。静電ポテンシャル近似、特に、離れたダイマーに対する静電相互作用近似 (式(35)) は、ほとんど精度を落とすことなく計算を高速化できるので、実用上不可欠な近似である。この近似のエネルギー勾配も開発され、いくつかのポリペプチド系で構造最適化計算が行われて、FMO 法と ab initio 法の HF レベルの最適化構造が比較された [31]。N-、C-末端を MeCO と NHMe 基でそれぞれキャップしたアラニン 10 量体の extended、 α -helix、 β -turn 配座異性体で、結合距離、結合角、2 面角 (ϕ , ψ , ω) の誤差は RMSD (Root-mean-square deviation) で、それぞれ 0.0032 Å, 0.51°, 7.8° 以内である (表 5)。2 面角の誤差が大きい、全原子のデカルト座標の RMSD (表 5 の all、最大 0.325 Å) は十分小さく、全体の構造はほぼ同じであることが分かる (図 9)。2 面角の変化に伴うエネルギー変化は非常に小さくポテンシャル面がフラットであるため、この構造に伴うエネルギーのずれは小さいので (表 6)、この誤差は、実際の応用計算では問題にならないだろう (基底関数依存性の方が大きい)。実在の 20 アミノ酸残基からなるポリペプチド (PDB:1L2Y) についても、デカルト座標の RMSD は 0.198 Å (重い原子のみ) で、FMO2 は ab initio の構造を良く再現している (図 10)。

FMO2 と ab initio それぞれの最適化構造での全エネルギーを表 6 に示す。同一構造での両方法のエネルギー差に比べて、最適化構造どおしではその差がおおむね小さくなってい

る。これは、FM02 のポテンシャル面が ab initio のそれと平行で、ほんの少しだけず

表 5 MeCO-(ala)₁₀-NHMe の FM0 と ab initio 最適化構造の RMSD。基底関数は 6-31G*。m-residue/fragment 分割。

conformer	m	all (Å) ^a	bond length (Å)	bond angle (deg)	φ (deg)	ψ (deg)	ω (deg)
extended	1	0.123	0.0015	0.35	1.24	0.83	0.63
	2	0.000	0.0004	0.035	0.037	0.034	0.017
α-helix	1	0.325	0.0032	0.51	6.23	7.78	2.21
	2	0.113	0.0020	0.30	2.35	2.83	1.07
β-turn	1	0.311	0.0031	0.43	4.75	3.03	1.59
	2	0.173	0.0017	0.43	3.03	2.79	1.25

^a All Cartesian coordinates, including hydrogen atoms.

^b All covalent bond lengths are included.

^c All covalent bond angles are included.

^d Dihedral angle of C'(i-1)-N(i)-C_α(i)-C'(i) (i numbers residues).

^e Dihedral angle of N(i)-C_α(i)-C'(i)-N(i+1).

^f Dihedral angle of C_α(i)-C'(i)-N(i+1)-C_α(i+1).

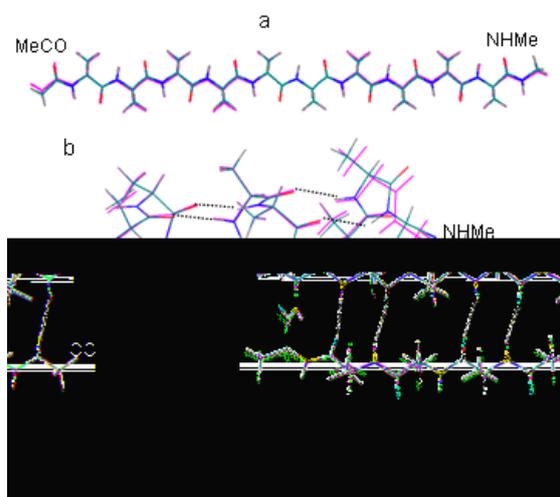


図 9 FM0 (エレメントカラー) と ab initio (紫) 構造の重ね合わせ。

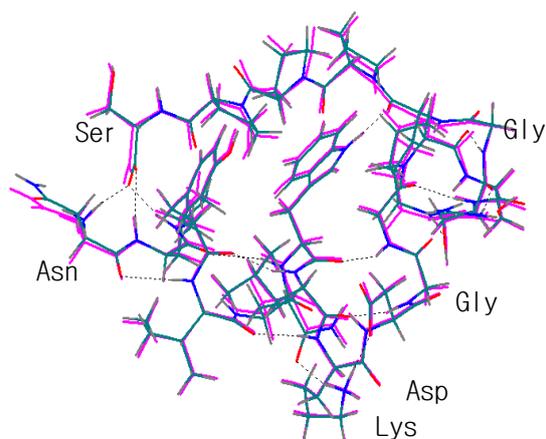


図 10 Trp-cage mini protein の最適化構造。エレメントカラー :FM0、紫 :ab initio、両者とも RHF で基底関数は 3-21G。

れている（構造の差の分）ことを示しており、FM0 の好ましい性質のひとつと考えられる。配座異性体間のエネルギー差についても、FM02 の誤差は 3-21G 基底関数で 3.7 kcal/mol、6-31G*基底関数で 2.0 kcal/mol 以内の誤差である。FM03 (FM02 構造での 1 点計算) では、それぞれ 1.5 kcal/mol、1.1 kcal/mol となり、より精度が向上する。私たちの経験では、FM0 法の誤差は構造に依存するので、配座異性体間の小さなエネルギー差を議論するときは、FM03 を用いることを推奨する。

表6 MeCO-(ala)₁₀-NHMeのFM02とab initio最適化構造における全エネルギー(Hartree)の比較。FM03の全エネルギーはFM02最適化構造で計算。カッコ内は、extended配座をゼロとした相対エネルギー(kcal/mol)。

basis set	conformer	FM02	FM03	ab initio
3-21G	extended	-2690.509496	-2690.509539	-2690.509541
	α -helix	-2690.571221 (-38.7)	-2690.564465 (-34.5)	-2690.566724 (-35.9)
	β -turn	-2690.550923 (-26.0)	-2690.555551 (-28.9)	-2690.557882 (-30.3)
6-31G*	extended	-2705.537661	-2705.537736	-2705.537745
	α -helix	-2705.561143 (-14.7)	-2705.558627 (-13.1)	-2705.560242 (-14.1)
	β -turn	-2705.556104 (-11.6)	-2705.557719 (-12.5)	-2705.559355 (-13.6)

7 溶媒モデル

7.1 可分極連続誘電体モデル

生体高分子は水溶液中で機能を発現するため、溶媒効果を考慮することが本質的に重要である。溶液の扱いは、溶媒分子をあからさまに含めるモデルと溶媒を誘電体で近似する方法がある。前者は古典分子動力学(MD)シミュレーションで普通に用いられるモデルである。電子状態計算で、MDシミュレーションを行ってアンサンブル平均を取るには膨大な計算時間がかかるため、現在のところ前者のアプローチは困難であり、主に後者のモデルが用いられる。QM/MM法では、溶媒分子をあからさまに考慮したMDシミュレーションが行われている。一方、誘電体モデルは、古典MDシミュレーションにおいても、MM-PB/SA[32]のように、タンパク質とリガンドの相互作用エ

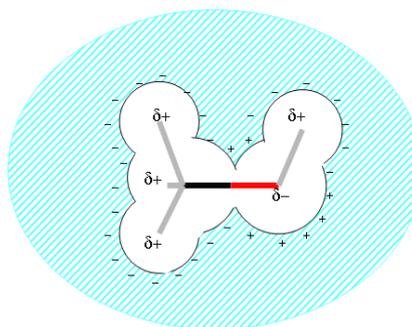


図11 誘電体モデルによる溶質分子と溶媒の静電相互作用の模式図。溶質分子の電荷により、空孔表面上に誘起される電荷と、溶質分子の電子分布がself-consistentになるように繰り返し計算を行い、溶質分子と溶媒との溶媒和静電相互作用エネルギーを計算する。

ネルギーをMDシミュレーションから求め、溶媒効果については、Poisson-Boltzmann(PB)方程式を解いて静電溶媒和エネルギーを、非極性溶媒和エネルギーをsolvent accessible surface area (SASA) modelによる経験式で評価する、という使い方もされている。誘電体モデルは、パラメータ理論であり荒い近似であるが、長時間MDを行って十分なアンサンブル平均をとるのが困難な系では、現実的な選択肢である。

電子状態計算では、溶媒モデルとしてpolarizable continuum model(PCM)[33]が標準的に

用いられている。このモデルは、溶媒を連続誘電体として、そこに溶質分子を入れる空孔を作り、空孔中に置いた溶質分子の静電場により空孔表面上に誘起される電荷を求め、その誘起電荷による溶質の電子状態への影響を含めて、再び、溶質分子の電子状態を解き、誘起電荷と溶質分子の電子状態が無撞着になるまで繰り返し計算を行って、溶質分子と溶媒の静電相互作用エネルギーを求める方法である(図11)。溶媒和エネルギーは、溶質分子の内部エネルギー E_{in} 、上記のようにして求めた溶媒と溶質分子の静電エネルギー G_{sol}^{ele} 、溶質と溶媒分子の交換反発エネルギー G_{sol}^{rep} 、溶質と溶媒分子の分散相互作用エネルギー G_{sol}^{disp} 、および空孔を作るに必要な自由エネルギー（キャビテーションエネルギー） G_{sol}^{cav} の和として与えられる。

$$G_{sol} = E_{in} + G_{sol}^{ele} + G_{sol}^{rep} + G_{sol}^{disp} + G_{sol}^{cav} \quad (40)$$

これらの溶媒和自由エネルギー成分のうち、 E_{in} と G_{sol}^{ele} 以外は、経験的な関数が作られている（詳細は文献[33]を参照のこと）。なお、これらの成分はもとより、 E_{in} と G_{sol}^{ele} も、空孔を作る原子半径のとり方（通常、溶質分子の原子を中心とした球を描き、これらの重なり部分を除いたものを空孔とする）で数値が変わるので、原子半径は重要なパラメータである。これは、基本的な分子の水和自由エネルギーの実験値をできるだけよく再現するように決められている。

溶媒和静電エネルギー G_{sol}^{ele} は、溶質分子と空孔表面に誘起された電荷との静電相互作用エネルギーである。空孔表面に誘起される電荷 \mathbf{q} は、空孔表面を小さな領域（テセラ）に分割し、各テセラに誘起される電荷を求める。

$$\mathbf{q} = -\frac{\varepsilon - 1}{4\pi\varepsilon} \mathbf{C}^{-1} \mathbf{V} \quad (41)$$

\mathbf{q} は各テセラの電荷を要素とするベクトル、 \mathbf{C} はテセラの座標と面積に依存する構造行列、 ε は溶媒の誘電率、 \mathbf{V} は溶質分子による各テセラでの静電ポテンシャルを要素とするベクトルである。誘起電荷による溶質分子への影響は、この電荷による静電ポテンシャル（ \mathbf{W} ）を加えたFock行列を作り、これを用いてFock方程式を解く。

$$\begin{aligned} F_{\mu\nu} &= F_{\mu\nu}^0 + W_{\mu\nu} \\ W_{\mu\nu} &= -\sum_{i=1}^{N_{TS}} q_i w_{\mu\nu}^i \\ w_{\mu\nu}^i &= \langle \mu | \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_i|} | \nu \rangle \end{aligned} \quad (42)$$

ここで、 F^0 は真空中の分子のFock行列である。溶質分子の電荷がキャビティ表面に電荷を誘起し、その電荷により溶質の電子分布が変化するので、両者がself-consistentになるまで繰り返し計算をする。

7. 2 FMO 法スキームの溶媒モデル

FMO スキームによる PCM (FMO/PCM) [34] では、溶質分子に依る空孔表面 (tessera i) で
の静電場を、他のプロパティ同様、1 体、2 体、・・・とシリーズ展開する。

$$V_i = \sum_{I=1}^N V_i^I + \sum_{I>J}^N (V_i^{IJ} - V_i^I - V_i^J) + \dots \quad (43)$$

$$V_i^x = -Tr(\mathbf{D}^x \cdot \mathbf{w}^i) + \sum_{\alpha \in X} \frac{Z_\alpha}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{R}_i|} \quad (44)$$

V_i の計算を何体展開で行うかによって、いくつかの近似が可能である。FMO2 のレベルでは、 V_i に 2 体展開を用いると整合性が取れるが、そのためには溶質分子の電子状態をダイマー計算まで行わなければならないので、真空中での FMO 計算の 10 倍程度 (10 回程度の繰り返し計算が必要) の計算時間がかかる (ちなみに、ab initio の PCM では、通常の HF 計算の 1 から 2 割増し程度の計算時間ですむ)。いくつかの近似レベルでテストした結果、 V の 1 体展開近似は非常に精度が落ちるが、2 体展開で繰り返し計算を 2 回で留める近似 (PCM[1(2)] と呼ぶ) が、計算時間と精度を考えて実用的であることを見出した。この近似によると、標準 ab initio 計算の結果に対して 1 kcal/mol 程度の誤差となり、計算時間は気相の 2 倍程度で収まる。FMO/PCM[1(2)] による、いくつかの蛋白質 (PDB コードで示す) についての水和自由エネルギーの計算結果を表 7 に示す。1L2Y は電荷+1、304 原子、1I05 (lysozyme) は電荷+9、1961 原子、2CGA (Chymotrypsinogen) は、電荷+6、3578 原子の系である。FMO 計算が可能なサイズの分子であれば、FMO/PCM 計算は現実的に可能である。

表 7 蛋白質の水和エネルギー E_{solv} とその成分。FMO2-RHF/PCM[1(2)] と 6-31(+)*基底関数 (C00-にのみ diffuse 軌道を付加) による計算。

System	E_{ele}	E_{cav}	E_{disp}	E_{rep}	E_{solv}	T
1L2Y	-330.0	252.0	-167.1	40.4	-204.7	761.2
1I05	-2249.9	1574.6	-622.1	147.8	-1149.7	13786.1
2CGA	-2978.7	2935.6	-976.7	243.3	-776.6	31780.5

E_{ele} is the electronic contribution ($E_{\text{ele}} = E_{\text{FMO2-RHF/PCM}'} - E_{\text{FMO2-RHF}}$, where $E_{\text{FMO2-RHF/PCM}'}$ is the total PCM energy without the cavitation E_{cav} , dispersion E_{disp} and repulsion E_{rep} energies). $E_{\text{solv}} = E_{\text{ele}} + E_{\text{cav}} + E_{\text{disp}} + E_{\text{rep}}$ is the total solvation energy. The timing T in minutes includes both the PCM and gas phase calculations on 18 3.0 GHz Pentium4 nodes.

8 フラグメント分子軌道法の応用

8. 1 分子内非結合相互作用の解析

式(27)は、静電ポテンシャル近似のために導かれたが、これはフラグメント間相互作用を定義する式でもある。第2項と第3項は、形式的に、2体の量であるので、これらをまとめてペア相互作用エネルギー (pair interaction energy; PIE) と呼ぶ。

$$\Delta\tilde{E}_{IJ} = (E_{IJ} - E_I - E_J) + Tr(\Delta\mathbf{D}^{IJ}\mathbf{V}^{IJ}) \quad (45)$$

この第1項は、フラグメント I と J の直接相互作用エネルギーを、第2項はモノマー間で電荷移動などにより変化した電子分布が環境静電ポテンシャルで安定化または不安定化されるエネルギーを表す。式(45)の第2項があからさまに示すように、PIEは単純なペア相互作用エネルギーではなく、多体相互作用を含んでいることに注意してほしい。系の全エネルギーが、モノマーとペアエネルギーの和として精度よく書けるのは、多体相互作用の大部分がこれらに繰り込まれているからである。極性分子の分子間相互作用では、分極相互作用の多体効果が最も重要であるが、FMO法ではこれはモノマーのエネルギーに含まれている。

共有結合しているフラグメント間のPIEには、物理的に無意味なBDA原子の“原子内相互作用”が含まれる。したがって、PIEによる解析は、非結合フラグメント間の相互作用のみ有用である。

分子内のフラグメント間の非結合相互作用は分子間相互作用と似ているので、その理解には分子間相互作用の知識が役立つ。分子間相互作用については、相互作用の性質を知るために、相互作用エネルギーを静電、分極、交換反発、電荷移動などの成分に分割して解析する方法 (energy decomposition analysis; EDA) がある。これを拡張して、PIEを同様な相互作用成分に分割する方法 (pair interaction energy decomposition; PIEDA[20]) が開発された。PIEとともに、このような分子内の相互作用の解析は、蛋白質など巨大分子の構造と安定性の理解に役立つだろう。また、蛋白質とリガンドの相互作用についても、アミノ酸残基を単位としてリガンドとの相互作用を解析することで、分子認識様式の理解が容易になるであろう。以下で、分子内非結合相互作用のPIEDA解析例を示す (蛋白質とリガンドの相互作用についてのPIEDAは、まだ、適用例がないが、PIE解析については8. 3で紹介する)。

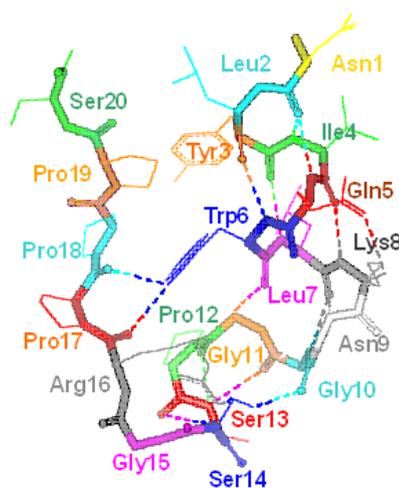


図17 Trp-cage mini proteinの構造 (PDB: 1L2Y) とフラグメント番号 (残基名 + 番号)。点線は水素結合。

Trp-cage mini protein は、20 アミノ酸残基からなる合成蛋白質である。このポリペプチドは非常に短いにもかかわらず、自発的にコンパクトな構造(図 12)へと折りたたまれる[35]。これが起きるのは、Trp6 を核として多数の非極性残基が疎水性コアを形成し、安定化するためであると考えられている。このポリペプチドの FMO-MP2/6-31(+) G^* ((+)は C00-に diffuse 軌道を付加したことを示す) による PIE およびそのエネルギー成分 (一部のみ) を表 8 に示す。表中の” Bond” は相互作用の性質 (エネルギー成分から、定性的に分類したもの)、 $\Delta q_{I \rightarrow J}$ はフラグメント I から J への電荷移動量を示す。例えば、Leu7 と Ile4 の相互作用(7-4)

は水素結合で、Leu7 が電子受容体 (プロトン供与体)、その PIE は -8.9 kcal/mol であり、静電、交換反発、電荷移動+MIX、電子相関エネルギー成分は、それぞれ、-10.0、9.1、-3.4 と -4.6 kcal/mol であることを示している。Trp6 の相互作用に注目すると、Tyr3 とは水素結合、Gly11、Pro12、Pro19 との相互作用は電子相関エネルギーの寄与が大きいことから、これらの非極性残基とは分散相互作用で安定化していることが分かる (Pro12 とは Trp の側鎖インドル環の NH と Pro の

表 8 Trp-cage mini protein の分子内非結合相互作用の PIE とその成分 (PIEDA 解析、一部のみ示す)。エネルギーの単位は kcal/mol。

$I-J$ ^a	Bond	R_{IJ} ^e	$\Delta q_{I \rightarrow J}^{CT}$ ^f	ΔE_{IJ}^{ES} ^g	ΔE_{IJ}^{EX} ^h	ΔE_{IJ}^{CT+mix} ⁱ	ΔE_{IJ}^{DI} ^j	ΔE_{IJ}^{inK} ^k
7-4	H ^b	0.72	0.0338	-10.0	9.1	-3.4	-4.6	-8.9
6-3	H ^b	0.83	0.0286	-5.8	7.1	-2.9	-7.5	-9.1
4-2	H ^b	0.84	0.0241	-3.9	6.5	-0.7	-4.3	-2.4
5-3	H ^c	1.05	0.0116	-2.5	1.2	-1.4	-2.2	-4.9
8-5	H+H ^b	0.73	0.0599	-41.3	16.1	-5.9	-8.3	-39.4
12-6	D ^d	1.01	0.0062	-4.5	3.6	1.6	-5.3	-4.6
11-6	D ^d	1.03	0.0122	-1.4	3.5	-1.3	-2.8	-2.1
19-6	D ^d	1.06	0.0092	-2.5	2.2	1.1	-3.6	-2.9
16-9	E ^c	1.00	-0.0032	-70.8	2.7	-1.4	-1.6	-71.1
16-12	E ^c	1.42	0.0009	-9.5	0.0	-0.2	-0.4	-10.0
9-6	E ^c	1.17	0.0278	13.3	0.6	-1.5	-2.0	10.3

^a フラグメントペア。番号は図 17 の残基番号を参照。

^b 水素結合、^c 静電相互作用、^d 電子相関、^e フラグメント間距離 (vdw 半径の和を単位)、^f I から J への電荷移動量 (Mulliken 電荷)、^g 静電相互作用エネルギー、^h 交換反発、ⁱ 電荷移動+MIX、^j 電子相関エネルギー、^k PIE。

主鎖 C0 との水素結合もある)。Gln5 と Lys8 は、主鎖間と側鎖間で計 2 本の水素結合があること、さらに、Lys の側鎖は正電荷を持つので強い水素結合を形成するために、非常に大きな PIE (-39.4 kcal/mol) になっている。Arg16 と Asn9 の間でも、Arg の側鎖の正電荷のせいで大きな PIE (大部分が静電相互作用) になっている。

ここでの相互作用エネルギーは、真空中の値であるため、静電エネルギーが非常に大きく出ていることに注意されたい。水溶液中であれば、静電相互作用は遮蔽され小さくなる (約 1/80 になる) ので、分散相互作用を含めてその他の非静電相互作用の重要性が増すはずである。Trp6 を中心とした疎水性コアの形成が構造形成の重要な要因であることを証明するには、PIE、PIEDA 解析では不十分で、溶媒効果を考慮する必要があることは明らかである。

8. 2 分子間相互作用の解析

次に分子間相互作用の解析について説明する。分子間の場合、各分子を図 13 のように分割すると、FMO 法での分子間相互作用エネルギーは、

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{int}}^{\text{AB}} &= E_{\text{AB}} - E_{\text{A}} - E_{\text{B}} \\ &= \left\{ \left(\sum_{I \in \text{A}} E_I^{\text{AB}} + \sum_{\substack{I > J \\ I, J \in \text{A}}} \Delta \tilde{E}_{IJ}^{\text{AB}} \right) - E^{\text{A}} \right\} + \left\{ \left(\sum_{K \in \text{B}} E_K^{\text{AB}} + \sum_{\substack{K > L \\ K, L \in \text{B}}} \Delta \tilde{E}_{KL}^{\text{AB}} \right) - E^{\text{B}} \right\} + \sum_{I \in \text{A}, K \in \text{B}} \Delta \tilde{E}_{IK}^{\text{AB}} \\ &= \Delta E_{\text{PLd}}^{\text{A}} + \Delta E_{\text{PLd}}^{\text{B}} + \Delta E_{\text{int}}^{\text{A-B}} \end{aligned} \quad (46)$$

と書ける。ここで、 ΔE_{PLd} は分極相互作用の不安定化エネルギーを示す（相互作用によりそれぞれの分子の電子分布が変形（分極）したための不安定化（孤立状態に比べて））。分極相互作用の安定化エネルギーは $\Delta \tilde{E}_{\text{int}}^{\text{AB}}$ の静電相互作用エネルギーの一部として含まれている。

$\Delta \tilde{E}_{\text{IK}}^{\text{AB}}$ は、分子間のフラグメント間相互作用エネルギーである。これにより、A と B 分子の分子間相互作用で、それぞれどのフラグメント間の相互作用が重要であるかを知ることができる。分子間の相互作用解析の例は、後ほど、FK506 結合タンパク質とそのリガンドの系で示す。

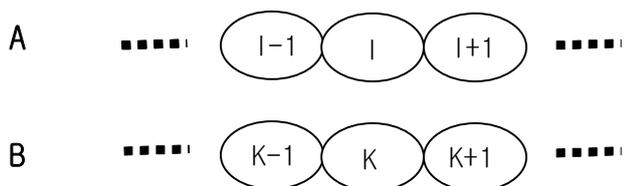


図 13 分子間相互作用系 AB で、それぞれの分子をフラグメント分割すると、分子間のフラグメント間相互作用が求まる。

8. 3 蛋白質とリガンドの相互作用

(1) 相互作用解析

ここでは、FMO 法による蛋白質とリガンドの分子認識機構の解析例として、仲西らによる研究を紹介する[36]。この研究では、免疫抑制剤である FK506 と、これを含めた 4 種のリガンドと FK506 結合蛋白質(FKBP)との複合体 (図 14) で、蛋白質とリガンドとの相互作用が詳細に解析・比較された。このような解析により、ドラッグデザインのための有用な情報が得られることが期待される。

複合体構造は、PDB の構造データをもとに、アミノ酸残基の標準解離状態を仮定して水素原子を付加し、それらの位置を最適化した。これらはモデリングソフト SYBYL[37]を用いて行った。結合構造を精密化するために、リガンドとこれから約 5Å以内にあるアミノ酸残基を取り出し、末端を水素原子でキャップしたモデル複合体を作り、リガンドの全原子とリガンドと水素結合しているアミノ酸残基の水素原子の位置を FMO-RHF/3-21G 計算で部分構造最適化を行った。このようにして最適化した座標を用いて、全系のエネルギーを

FM0-MP2/6-31G*レベルで計算した。FM0 計算では、アミノ酸残基とリガンドのいくつかの部分の相互作用エネルギーを求めるために、蛋白質は1アミノ酸残基単位で分割し、リガンドは図 14 に示すフラグメントに分割した。

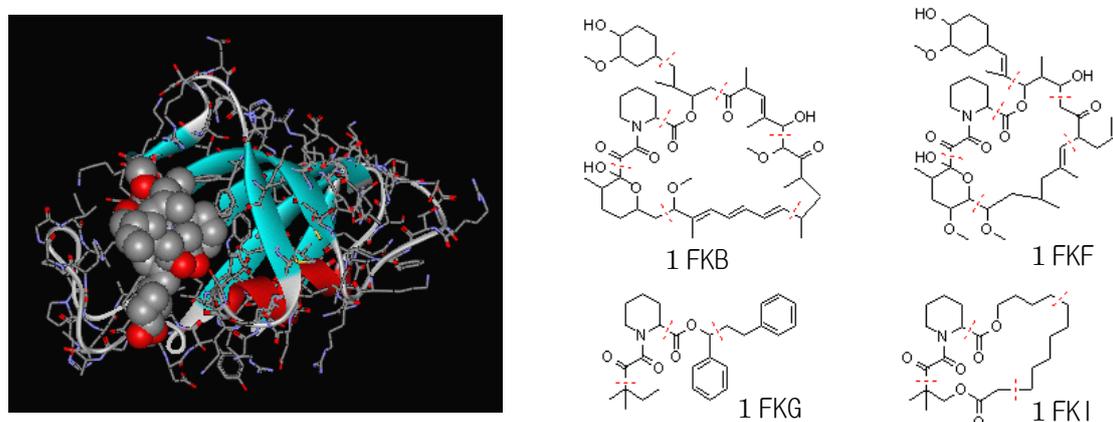


図 14 FKBP と FK506 の複合体の構造 (PDB:1FKF) と計算に用いた 4 種のリガンドの構造式 (複合体の PDB コードで呼ぶ)。図中の点線はフラグメント分割位を示す。

アミノ酸残基とリガンドの相互作用エネルギーを図 15a に、結合モードを図 15b に示す。フラグメント分割は $C\alpha$ 位で行ったため、 i 番目のアミノ酸残基の主鎖 $C=O$ は $i+1$ 番目のフラグメントにアサインされていることに注意して欲しい。本当のアミノ酸残基と区別するために、ここでは、残基番号の前に # 記号をつけてある。4 つのリガンドは 1FKB、1FKF、1FKG、1FKI の順に結合自由エネルギーが小さいことが知られている (表 10)。PIE の和は、それぞれ、 -159.2 、 -139.6 、 -97.6 、 -93.3 kcal/mol (負符号は相互作用が安定化であることを示す) であり、結合自由エネルギーとよい相関がある。図 15a から、Tyr#26、Val#55、Tyr#82 が 4 つのリガンドで共通して大きな相互作用エネルギーを持ち、結合に重要な役割を担っていることが一目瞭然である。このことは構造 (図 15b) から推定できることであるが、相互作用エネルギーを知ることにより (半) 定量的な評価が可能になる。さらに、PIE の HF と電子相関 (分散力) エネルギーの割合から、Val#55 と Tyr#82 は水素結合で 4 つのリガンドでほぼ同じであるが、Tyr#26 の相互作用は結合が強いリガンド (1FKB と 1FKF) では弱い分散力であるのに対して、結合が弱いリガンド (1FKG と 1FKI) では相対的に強い水素結合が形成されることを示している (後述)。一方、強いリガンドは、弱いリガンドには見られない Asp#37 との強い水素結合が見られる。もっとも強い 1FKB では、これに加えて、Glu#54 の安定化相互作用が大きい。構造的にも、1FKB のみがこの残基と相互作用していることが理解できる。

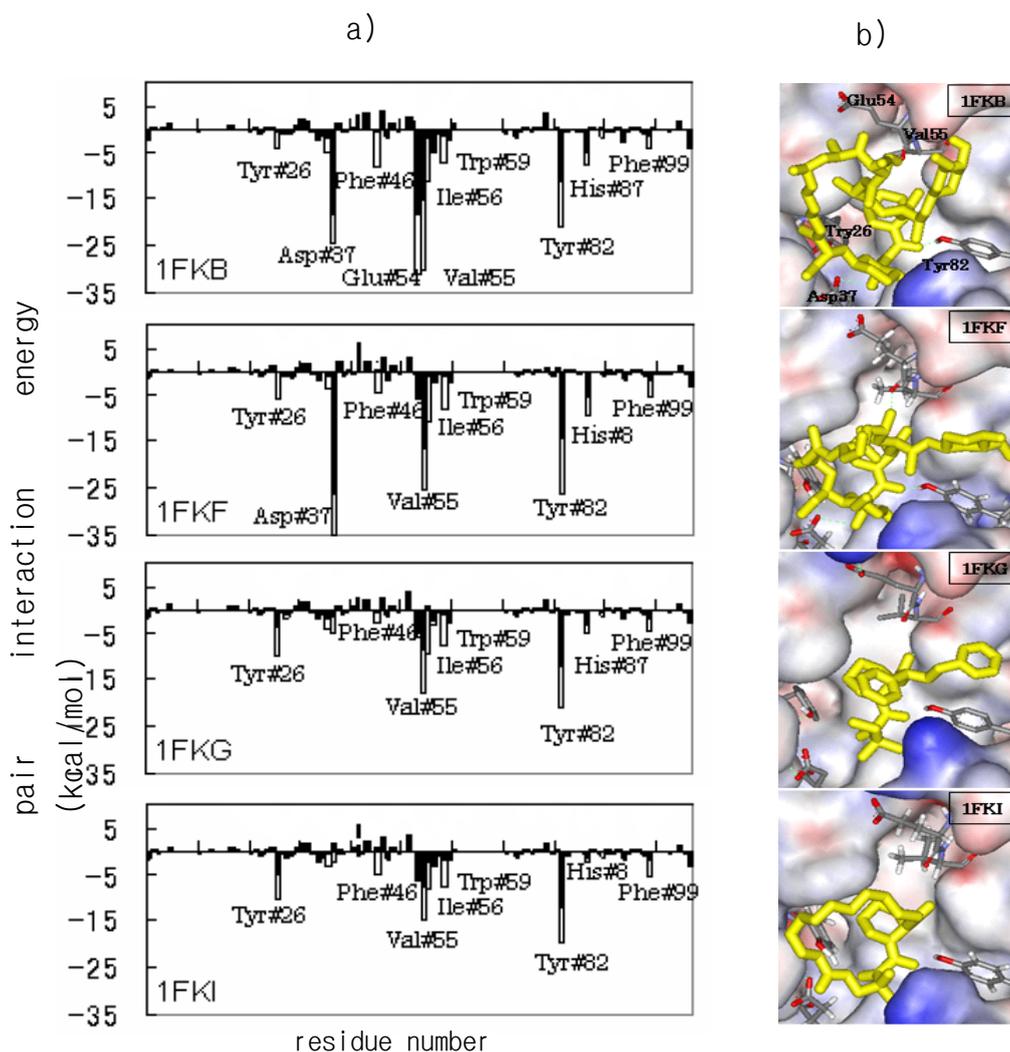


図 15 FKBP とリガンドの PIE (a)。黒棒は HF、白棒は電子相関エネルギーを示す。横軸はアミノ酸残基の番号。(b)はリガンドの結合モードの模式図。

さらに、必要に応じて、リガンドをフラグメント分割することにより、各部分ごとの重要性を見ることができる。その例を、表 9 に示す。リガンドのフラグメント#1 (Lig#1) は、結合ポケットの底に結合し、多数のアミノ酸残基に囲まれている (図 16)。構造から、これらの残基は結合ポケットの“壁”を作っていることが分かる。一方、PIE は、Tyr#82 との OH \cdots O 型水素結合の他、Trp#59 との CH/ π 、Tyr#26 と Phe#99 との CH \cdots O 相互作用など (主に分散相互作用) でリガンドが安定化されていることを示している。すなわち、これらの残基はリガンドに対して立体的な制約を加えると同時に、構造の相補性を満たしたリガンドとは大きな安定化相互作用をする。

以上のように、アミノ酸残基単位でリガンドとの相互作用エネルギーを解析して得られ

る詳細な知見は、リガンドをより強い親和力を持つように最適化する際に有用なヒントとなることが期待される。

表9 FKBP と FK506 リガンドフラグメントのペア相互作用エネルギー (kcal/mol)。一部のみ示す。

Fragment pair	$\Delta\tilde{E}_{IJ}^C$	$\Delta\tilde{E}_{IJ}^C$ (RHF)	Corr (%) ^a
Tyr#82 Lig#1	-20.1	-15.6	22.3
Trp#59 Lig#1	-7.4	-0.6	91.7
Tyr#26 Lig#1	-6.9	-3.6	48.1
Phe#99 Lig#1	-4.9	-1.4	71.7

^aThe percentage of correlation energy in $\Delta\tilde{E}_{IJ}^C$.

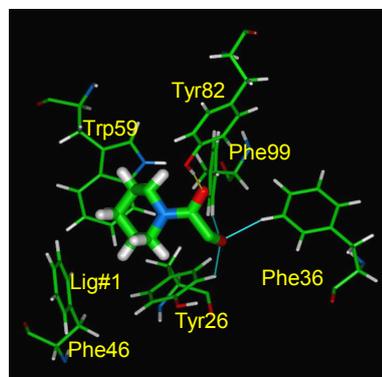


図16 リガンドのフラグメント#1 (Lig#1、太いスティック) と周辺のアミノ酸残基。点線は水素結合、実線 (シアン) は CH...O 相互作用を示す。

(2) 結合自由エネルギーと溶媒効果

蛋白質とリガンドの結合自由エネルギーに対する溶媒和効果は、溶媒中での解離自由エネルギーを直接求めるのが困難であるため、図17に示す熱力学サイクルで評価されることが多い。これによると結合自由エネルギーは次式で計算できる。

$$\Delta G_b = \Delta G_b^{\text{gas}} + (G_{\text{sol}}^{\text{C}} - G_{\text{sol}}^{\text{L}} - G_{\text{sol}}^{\text{P}}) - T\Delta S \quad (47)$$

第1項は気相の蛋白質とリガンドの結合自由エネルギー、第2項は複合体形成に伴う(部分)脱溶媒和エネルギーで、第3項は配置エントロピーの寄与である。第3項は、複合体、蛋白質やリガンドが複数のコンフォメーションをとることからくるエントロピーの寄与で、ここではこれらをゼロとした。

気相の結合自由エネルギー ΔG_b^{gas} は、次式で評価した。

$$\Delta G_b^{\text{gas}} = \Delta E_b + \Delta G_{\text{vib}} \quad (48)$$

ΔE_b は気相の結合エネルギーで、次のように計算した。

$$\Delta E_b = E^{\text{C}} - E^{\text{P}} - E^{\text{L}} = \Delta E_{\text{int}} + \Delta E_{\text{def}}^{\text{L}} \quad (49)$$

$$\Delta E_{\text{int}} = E^{\text{C}} - E^{\text{P}} - E^{\text{L}(\text{C})} \quad (50)$$

$$\Delta E_{\text{def}}^{\text{L}} = E^{\text{L}(\text{C})} - E^{\text{L}} \quad (51)$$

E^{C} は複合体の全エネルギー、 E^{P} は孤立した蛋白質の全エネルギーである。 $E^{\text{L}(\text{C})}$ は複合体中の構造でのリガンドの全エネルギーで、 E^{L} は孤立状態の構造でのリガンドの全エネルギーであ

る。両者の差 (式(51)) は、リガンドの構造変形に伴う不安定化エネルギー (deformation energy) である。複合体の形成により蛋白質の構造も変化するが、これに伴うエネルギー変化を評価することが難しいため、ここでは一連の複合体でこのエネルギーは一定であると仮定した (すなわち、蛋白質の deformation energy は考慮しない)。複合体形成に伴う溶質の自由エネルギー変化は、調和振動子近似 ΔG_{vib} で評価した。

$$\Delta G_{\text{vib}} = G_{\text{vib}}^{\text{C}} - G_{\text{vib}}^{\text{P}} - G_{\text{vib}}^{\text{L}} \quad (52)$$

振動自由エネルギー G_{vib} は、複合体、蛋白質とリガンドすべて cff91 力場 (リガンドの原子電荷は FMO-RHF/6-31G* の Mulliken 電荷) で最適化した構造で振動解析を行い、298 K の値を求めた (振動解析には DISCOVER [38] を使用した)。

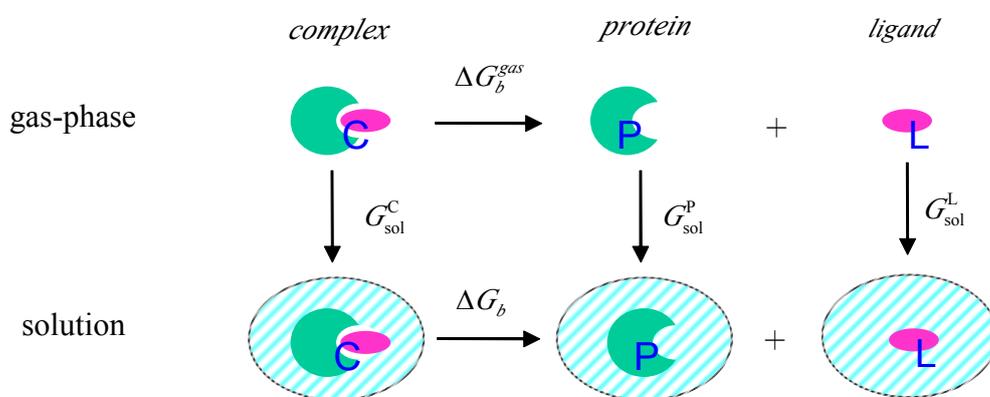


図 17 溶媒中の蛋白質とリガンドの結合自由エネルギー ΔG_b^{sol} の計算に用いた熱力学サイクル。C: 複合体、P: 蛋白質、L: リガンド。 $G_{\text{sol}}^{\text{C}}$ 、 $G_{\text{sol}}^{\text{P}}$ 、 $G_{\text{sol}}^{\text{L}}$ はそれぞれの溶媒和自由エネルギー。

溶媒和自由エネルギーは、Poisson-Boltzmann/surface area (PB/SA) モデル [39] で計算した。PB/SA の溶媒和自由エネルギーは、静電項 $G_{\text{sol}}^{\text{ele}}$ と非極性項 $G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$ の和として次式で与えられる。

$$G_{\text{sol}} = G_{\text{sol}}^{\text{ele}} + G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}} \quad (53)$$

$G_{\text{sol}}^{\text{ele}}$ は溶質分子と溶媒の静電エネルギーで、溶質分子の電荷により誘電体溶媒に誘起される電荷分布を Poisson-Boltzmann 方程式で求めて、溶質の電荷との静電相互作用を計算する (理論の詳細は文献 [39] を参照のこと)。 $G_{\text{sol}}^{\text{ele}}$ は、蛋白質とリガンドのすべての原子の部分電荷として、FMO-RHF/6-31G* の Mulliken 電荷を用い、DelPhi プログラム [40] で計算した。その際、溶質の誘電率は 1、溶媒 (水) の誘電率は 80 とした。

$G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$ は、溶質分子と溶媒の分散力や空孔エネルギーなど $G_{\text{sol}}^{\text{ele}}$ 以外のすべてを含み、溶媒接触表面積 (solvent accessible surface area ; SA) の 1 次関数として与えられる [37]。係数は、多数の分子の水和自由エネルギーの実験値をできるだけよく再現するように決められている。本計算では、InsightII プログラム [41] の cff91 パラメータセット (次式) を用い

た。

$$G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}} = 0.00682 \times \text{SA} + 0.80 \quad (54)$$

ここで、エネルギーの単位は kcal/mol、SA の単位は Å² である。

上述の計算法で求めた結合自由エネルギーを表 10 に示す。計算値は実験値に比べて最大 7.2 kcal/mol の過大評価となり、残念ながら、リガンドの結合親和力の大きさの順序の再現にも失敗した。しかし、気相での大きな結合エネルギー (-70 から -104 kcal/mol) が、溶媒和ペナルティ ΔG_{sol} を考慮することにより、実験値と同じオーダー (-10 数 kcal/mol) になった。これらの蛋白質とリガンドの結合では、電子相関の寄与が非常に大きく (たとえば、1 FKG では -103.9 kcal/mol のうち約 80% (82.0 kcal/mol) が分散エネルギーである)、これを考慮することなしに、溶媒中の妥当な結合エネルギーを得ることができないことは明らかである。すなわち、QM で蛋白質とリガンドの結合エネルギーを計算する際には、ここで用いた MP2 レベルの計算が最低限必要であると言える。結合自由エネルギーの QM 計算法としては、溶媒モデルや溶質分子の自由エネルギーの評価法を始めとして、多々、改良すべき点がある。溶媒モデルに関しては、FMO 法と組み合わせる PCM が開発されており、これを用いることで信頼性が向上することが期待されるが、蛋白質とリガンドの結合エネルギー計算に適用するには、キャビティの半径の取り方など検討すべき問題が残されている。これを含めて、今後、克服すべき多くの困難な課題がある。

表 10 FMO の気相結合エネルギーと PB/SA の溶媒和自由エネルギーから求めた FKBP とリガンドの結合自由エネルギー (kcal/mol)。

System	$\Delta G_{\text{b}}^{\text{gas}}$		ΔG_{sol}		ΔG_{b} (calc)	ΔG_{b} (expt) ^b
	ΔE_{b}	ΔG_{vib}	$\Delta G_{\text{sol}}^{\text{ele}}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$		
1fkb	-103.9	4.4	95.4	-7.3	-11.4	-13.2
1fkf	-102.2	11.2	81.6	-7.0	-16.4	-12.8
1fkg	-70.1	-8.1	69.9	-6.1	-14.4	-10.9
1fki	-71.3	-1.6	62.0	-5.7	-16.7	-9.5

^aThe binding energy ΔE_{b} at 0 K, the vibrational correction ΔG_{vib} at 298 K, the electrostatic contribution to the solvation energy $\Delta G_{\text{sol}}^{\text{ele}}$ at 298 K, and the nonpolar contribution to the solvation energy $\Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$ at 298 K. The calculated binding free energy is given by $\Delta G_{\text{b}}(\text{calc}) = \Delta E_{\text{b}} + \Delta G_{\text{vib}} + \Delta G_{\text{sol}}^{\text{ele}} + \Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$.

^bThe experimental binding free energies.

1 1. おわりに

巨大分子・分子系の構造と機能の計算科学的研究の新たなツールとして、量子化学計算が使えるようになってきた。現在、量子・古典融合法 (QM/MM) という形で、系の一部のみに量子化学計算を用いるシミュレーション手法が急速に普及しつつある。蛋白質のリガンド結合領域のアミノ酸残基とリガンドを QM 領域に含めることが出来る程度に拡大されれば、蛋白質とリガンドの相互作用については、計算結果のクオリティは実質的に QM レベルになるであろう。そのためには、更に高速な QM 計算アルゴリズムの開発が待たれる。

本稿では、蛋白質全系を QM クオリティで計算できる方法である FMO 法について解説した。FMO 法の応用研究は徐々に増えており、これらについては最近の総説 [6] で紹介されているので、興味ある読者は参考にしてほしい。

参考文献

- [1] G.E. Scuseria, J. Phys. Chem. A 103 (1999) 4782.
- [2] S. Goedecker, Rev. Mod. Phys. 71 (1999) 1085.
- [3] T. Yoshihiro, F.Sato, and H.Kashiwagi, Chem. Phys. Lett. 346(2001)313.
- [4] A. Imamura, Y. Aoki, and K. Maekawa, J. Chem. Phys. 95 (1991)5420.
- [5] Y. Xiang, DA W. Zhang, and J. Z. H. Zhang, J. Comp. Chem. 25(2004)1431.
- [6] D. G. Fedorov, K. Kitaura, in "Modern methods for theoretical physical chemistry of biopolymers", E. B. Starikov, J. P. Lewis, S. Tanaka, Eds., pp 3-38, Elsevier, Amsterdam, 2006.
- [7] Tsutomu Ikegami, Toyokazu Ishida, Dmitri G. Fedorov, Kazuo Kitaura, Yuichi Inadomi, Hiroaki Umeda, Mitsuo Yokokawa, Satoshi Sekiguchi, Proc. of the ACM/IEEE SC105 Conference, p.10 (2005).
- [8] A. ザボ、NS オストランド著、大野公男他訳、新しい量子化学－電子構造理論入門 (上)(下)、東京大学出版会(1998年)。
- [9] R.G. Parr 他著、狩野覚他訳、原子・分子の密度汎関数法、シュプリンガーフェアラーク(1996年)。
- [10] 西尾元宏著、有機化学者のための分子間力入門、講談社(2000年)。
- [11] P. Pulay, Chem. Phys. Lett. 100(1983)151.
- [12] M. Schutz, G. Hetzer, H. Stone, H. -J. Werner, J. Chem. Phys., 111(1999)5691.
- [13] K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, Chem. Phys. Lett. 313 (1999)701.
- [14] D. G. Fedorov, K. Kitaura, J. Chem. Phys. 120(2004)6832.
- [15] D. Hankins, J. W. Moskowiz, F. H. Strillinger, J. Chem. Phys. 53(1970)4544.
- [16] K. Kitaura and K. Morokuma Intern.J.Quantum Chem. 10(1976)325.
- [17] S. Nagase, T. Fueno, S. Yamabe and K. Kitaura, Theoret.Chim.Acta 49(1978)309.
- [18] S. K. K. Min, E. C. Lee, H. M. Lee, D. Y. Kim, D. Kim, K. S. Kim,, J. Comp. Chem. 29(2008)1208.
- [19] W. Chen. M. S. Gordon, J. Phys. Chem. A 100(1996)14316.
- [20] D. G. Fedorov, K. Kitaura, J. Comp. Chem. 28 (2007)222.
- [21] K. Kitaura, T. Sawai, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, Chem. Phys. Lett. 312 (1999)319.
- [22] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, J. Chem. Phys. 83(1985)735.
- [23] T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, K. Fukuzawa, Y. Akiyama, M. Uebayasi, K. Kitaura, Chem. Phys. Lett. 351(2002)475.
- [24] D. G. Fedorov, K. Kitaura, Chem. Phys. Lett. 389(2004)129.

- [25] D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Chem. Phys.* 121(2004)2483.
- [26] D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Chem. Phys.* 122 (2005)054108.
- [27] M. Svensson, S. Humbel, R. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.* 100(1996)19357.
- [28] D. G. Fedorov, T. Ishida, K. Kitaura, *J. Phys. Chem. A* 109(2005)2638.
- [29] D. G. Fedorov, K. Ishimura, T. Ishida, K. Kitaura, P. Pulay, S. Nagase, *J. Comp. Chem.* 28(2007)1476.
- [30] K. Kitaura, S.-I. Sugiki, T. Nakano, Y. Komeiji, M. Uebayasi, *Chem. Phys. Lett.* 336 (2001)163.
- [31] D. G. Fedorov, T. Ishida, M. Uebayasi, K. Kitaura, *J. Phys. Chem. A* 111(2007)2722.
- [32] W. Wang, P. A. Kollman, *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 98(2001)14937.
- [33] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* 105(2005)2999.
- [34] D.G. Fedorov, K.Kitaura, H. Li, J.H. Jensen, M.S. Gordon, *J. Comp. Chem.* 27 (2006)976.
- [35] J. W. Neidigh R. M. Fesinmeyer, N. H. Anderson, *Nature Struct Biol* 9(2002)425.
- [36] I. Nakanishi, D. G. Fedorov, K. Kitaura, *Proteins-Struct. Funct. Bioinf.* 68(2007) 145.
- [37] SYBYL, ver 6.9.1, Tripos Inc., 2003.
- [38] Discover and InsightII; Accelrys Software Inc.: San Diego, CA.
- [39] D. Sitkoff, K. A. Sharp, B. Honig, *J. Phys. Chem.* 98(1994)1978.
- [40] W. Rocchia, S. Sridhara, A. Nicholls, E. Alexov, A. Chiabrera, H. Honig, *J. Comp. Chem.* 23(2002)128.
- [41] D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Phys. Chem. A* 111(2007)6904.

補足 (H24 年 1 月)

FMO 法に関して、本解説執筆時点 (H20 年 12 月) 以降に開発・拡張された方法を以下にあげておくので、興味ある読者は参考文献を参照されたい。

1. 共有結合切断終端処理の別法 (FMO/AFO)

共有結合結晶をフラグメントに分割する場合のように、ひとつのフラグメントが多数のダングリングボンドを持つ場合、これらを混成軌道射影 (HOP) で扱うと相互の干渉により異常な分子軌道ができる FMO 法が破綻することがある。Adaptive Frozen LMO(AFO) を用いることで、破綻を避けることができる。両者はそれぞれ利点と欠点があるため、系によって使い分ける必要がある。

- 1) Dmitri G. Fedorov, Pavel V. Avramov, Jan H. Jensen, Kazuo Kitaura, *J. Phys. Chem. A*, 112, 11808 (2008).
- 2) Dmitri G. Fedorov, Jan H. Jensen, Ramesh C. Deka, Kazuo Kitaura, *Chem. Phys. Lett.*, 477, 169 (2009).

2. 開殻系の波動関数 (FMO/ROHF)

すでに開発済みであった MCSCF の特定のケース (1 電子配置波動関数) となるが、開殻系の制限 Hartree-Fock (ROHF) が開発された。

- 1) Spencer R. Pruitt, Dmitri G. Fedorov, Kazuo Kitaura, Mark S. Gordon, *J. Chem. Theo. Comp.*, 6, 1 (2010).

3. 時間依存密度汎関数理論(FMO-TDDFT)

励起状態計算のための FMO 法として、SCI に加えて TDDFT が開発されている。¹⁻⁵ FMO-TDDFT は励起状態の構造最適化が可能である。また、溶媒の連続体媒モデルである PCM と合わせて用いることができるので、励起エネルギーにおよぼす溶媒和効果の計算も可能である。

- 1) M. Chiba, D. G. Fedorov, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.*, 444, 346 (2007).
- 2) M. Chiba, D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Chem. Phys.*, 127, 104108 (2007).
- 3) M. Chiba, D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Comput. Chem.*, 29, 2667 (2008).
- 4) M. Chiba, D. G. Fedorov, T. Nagata, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.*, 474, 227 (2009).
- 5) M. Chiba, T. Koido, *J. Chem. Phys.*, 133, 044113 (2010).

4. 完全解析微分の開発

FMO 法のエネルギー勾配は一部の寄与を無視するという近似が使われていた。これは構造最適化に用いることができる精度であるが、分子動力学計算面とを行う際は誤差を抑えるための工夫 (フラグメントサイズを大きくとる、または FMO3 を用いる) が必要である。従

来の勾配の計算時間を大幅に増大させることなく完全解析微分を求めることが可能になった。完全解析微分は構造最適化においても局所に達するまでのステップ数が少なく済むので有効である。

- 1) Takeshi Nagata, Kurt Brorsen, Dmitri G. Fedorov, Kazuo Kitaura, Mark S. Gordon, J. Chem. Phys., 134, 124115 (2011)

5. 部分構造最適化 (FMO/FD)

タンパク質とリガンド複合体で、タンパク質の結合サイトとリガンドのみの部分構造最適化を行うのに適した方法で、系を active(A), polarisable buffer(P), frozen(F)領域に分けて、A 領域の構造最適化の対象とする。構造最適化の過程で、P 領域は構造固定で電子分布のみをアップデートし、F 領域は初回だけ電子分布を計算しておいて、以降は構造と電子分布をともに固定する。このようにして、環境を反映した部分構造を高速に計算することができる。

- 1) Dmitri G. Fedorov, Yuri Alexeev, Kazuo Kitaura, J. Phys. Chem. Lett., 2, 282 (2011).

6. 有効フラグメントポテンシャル (EFP)との融合 (FMO/EF)

FMO と EFP の融合法が開発された。これにより、溶媒和分子の計算で、溶質を FMO 法、溶媒分子を EFP で計算することができる。FMO/EFP 融合法のエネルギー勾配も開発された。

- 1) Takeshi Nagata, Dmitri Fedorov, Kazuo Kitaura, and Mark S. Gordon, J. Chem. Phys., 131, 024101 (2009).
- 2) Takeshi Nagata, Dmitri G. Fedorov, Toshihiko Sawada, Kazuo Kitaura, Mark S. Gordon, J. Chem. Phys. 134, 034110 (2011)

7. FMO/PCM 法のエネルギー勾配

FMO/PCM のエネルギー勾配計算法が開発された。これにより、溶媒中の分子の構造最適化が可能になった。

- 1) Hui Li, Dmitri G. Fedorov, Takashi Nagata, Kazuo Kitaura, Jan H. Jensen, Mark S. Gordon, J. Comp. Chem., 31, 778 (2010).

8. PCM 溶媒中のエネルギー分割解析

FMO では、フラグメント間ペア相互作用エネルギーを静電、交換、電荷移動相互作用等の相互作用成に分割して非結合相互作用の性質を解析する方法 (pair interaction energy decomposition analysis; PIEDA)が開発されていた。これは、タンパク質のような巨大・複雑な分子で、コンフォメーションの安定化に非結合相互作用がどのように寄与しているかの解析やタンパク質とリガンドの分子間相互作用のネイチャーを解析するのに活用されている。一方、溶媒中では、特に極性溶媒の場合、これらの非結合相互作用の静電相互作用エネルギーが”遮蔽”されるので、気相の場合よりはるかに弱くなると考えられている。溶媒中のタン

パク質とリガンドの正味の相互作用エネルギーは、両者間の分子間相互作用エネルギーと複合体形成に伴う溶媒エネルギーの損失（脱溶媒和ペナルティ）の和である（その他、複合体形成に伴う溶質のエネトロピー変化がある。これは今のところ電子状態計算で考慮できない。また、溶媒分子のエネトロピー変化もあるが、この一部はPCMで考慮されている）。

PCMのPIEDA解析は、溶媒中の正味の分子間相互作用を理解するためのひとつのアプローチであり、溶媒効果についての有用な情報が得られるものと期待される。

1) Dmitri G. Fedorov, Kazuo Kitaura, *J. Phys. Chem. A*, in press.

9. 分子軌道と軌道エネルギー

FMO法は全系の計算をすることなしにプロパティを求めるために工夫された計算法であるが、分子軌道(MO)と軌道エネルギーは分子の性質を理解するための基本となるプロパティである。FMO法を活用して巨大分子のMOを求めるのは、FMO2の密度行列を初期値として通常のab initio計算を行う^{1,2}(初期値がよいのでSCFの繰り返し回数が少なくてすむ)やFMOのモノマーのMOを重ね合わせて全系のMOを構成する方法³などが提案されていたが、前者は計算量の大きい、後者は精度が不十分である、などの理由により、応用計算はほとんどなされていない。最近、FMO法のモノマーとダイマー(必要によってトリマー)のFock行列を用いて全系のFock行列を構成し、HOMO-LUMO近辺のMOと軌道エネルギーのみを計算する方法(FMO-LCMO)^{3,4}が提案された。これによると対角化すべきFock行列のサイズが必要なMOの数となるので、巨大分子系のMOを容易に求めることができる。また、Fock行列を構成する際に交換積分を付加することで、精度が改善できることが示された⁵。

- 1) T. Watanabe, Y. Inadomi, H. Umeda, K. Fukuzawa, S. Tanaka, T. Nakano, U. Nagashima, *J. Comput. Theor. Nanosc.*, 6, 1328 (2009).
- 2) H. Umeda, Y. Inadomi, T. Watanabe, T. Yagi, T. Ishimoto, T. Ikegami, H. Tadano, T. Sakurai, U. Nagashima, *J. Comput. Chem.*, 31, 2381 (2010).
- 3) S. Tsuneyuki, T. Kobori, K. Akagi, K. Sodeyama, K. Terakura, H. Fukuyama, *Chem. Phys. Lett.*, 476, 104 (2009).
- 4) H. Nishioka, K. Ando, *J. Chem. Phys.*, 134, 204109 (2011).
- 5) D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Chem. Phys.*, 131, 171106 (2009).

10. その他

(1) FMO法の計算プログラム

FMO法は、GAMESS以外にABINIT-MP¹、PAICS²、OpenFMO³などに実装されている。本稿では、GAMESSに実装されているFMO法に限定して解説したが、それぞれのプログラムの開発グループは、独自のFMO法の拡張と機能を付加している。これらについては、それぞれのプログラムのマニュアルとオリジナル論文を参照されたい。

- 1) T. Nakano, Y. Mochizuki, K. Fukuzawa, S. Amari, S. Tanaka, in *Modern methods for theoretical physical chemistry of biopolymers*, E. B. Starikov, J. P. Lewis, S. Tanaka, Eds., pp 39-52, Elsevier, Amsterdam, 2006.

<http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/rss21/result/download/index.php>

- 2) PAICS: <http://www.paics.net/indexe.html> .

- 3) Y. Inadomi, T. Takami, J. Maki, T. Kobayashi, M. Aoyagi, *Advances in Parallel Computing* 2010, 19, 220 (DOI: 10.3233/978-1-60750-530-3-220).

<http://www.openfmo.org/OpenFMO/>

(2) FMO 法の解説本

- 1) 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、「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 —」、アドバンスソフト、2004 年
- 2) 佐藤文俊、中野達也、望月祐志 著、「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」、森北出版、2008 年
- 3) Dmitri G. Fedorov and Kazuo Kitaura, “The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems”, Eds., D.G.Fedorov, K.Kitaura, CRC press, Boca Raton, 2009.
- 4) T. Nagata, D. G. Fedorov, K. Kitaura, Mathematical Formulation of the Fragment Molecular Orbital Method in “Linear-Scaling Techniques in Computational Chemistry and Physics”. pp.17-60, R. Zalesny, M. G. Paradopoulos, P. G. Mezey, J. Leszczynski, Eds., Springer, 2011.

(3) Fragment-based 法、FMO 法の最近の総説

- 1) M. S. Gordon, J. M. Mullin, S. R. Pruitt, L. B. Roskop, L. V. Slipchenko, J. A. Boatz, *J. Phys. Chem. B*, 113, 9646 (2009).
- 2) M. S. Gordon, D. G. Fedorov, S. R. Pruitt, L. V. Slipchenko, *Chem. Rev.*, 112, 632 (2012)
- 3) D. G. Fedorov, T. Nagata, K. Kitaura, *PhysChemChemPhys*, in press.