

新型コロナウイルス関連タンパク質に対するフラグメント分子軌道計算

望月祐志* (立教大学), 田中成典 (神戸大学), 福澤薫 (星薬科大学)

以下、補足資料

産学官連携で実用的なFMO創薬技術を開発する

代表: 福澤薫@星薬科大学
(課題番号hp200101)

- ◆ 酵素WG
- ◆ 受容体WG
- ◆ 抗体・中分子WG
- ◆ 応用開発WG
- ◆ FMO開発WG
- ◆ 構造生物WG
- ◆ 製剤WG
- ◆ シミュレーション連携WG

FMO創薬コンソーシアム

FMODD
consortium
since 2014 drug design

大学・研究所 15機関
製薬企業 17社
IT企業 4社

計算プログラムの提供

成果のフィードバック

評価指導

ABINIT-MP開発機関

HPCI戦略プログラム（分野4）、
ポスト京プロジェクト（重点課題6）
東京大学生産技術研究所
立教大学・東京大学

アドバイス機関

医薬基盤研、理研、産総研、
大阪大学、横浜市大、
近畿大学、東京大学、他

HPCI



Oakforest-PACS

2015年度

2016年度

2017年度

2018年度

2019年度

FMO計算
実施構造数

500
複合体

1,000
複合体

1,800
apo/複合体

~2,000
結晶構造
MD構造

~10,000
X線、Cryo-EM,
Docking, MD
COVID-19

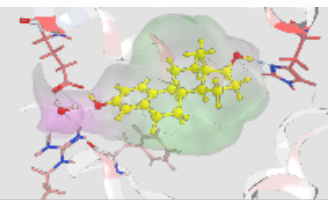


FMOデータベース

<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>



FMODB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method
Last updated: 2020-04-28
All entries: 2523
Number of unique PDB entries: 1037



[Information](#)
[ID Search](#)
[Keyword Search](#)
[Blast Search](#)

2020.4.17
COVID-19
FMO data for COVID-19 related proteins have been released on Apr 17, 2020. [here.](#)

Category

[COVID-19](#)(69)

- └ [Papain like protease](#)(1)
- └ [Main protease](#)(48)
- └ [Nsp9 RNA binding protein](#)(4)
- └ [ADP ribose phosphatase](#)(2)
- └ [RNA dependent RNA](#)

[polymerase](#)(1)

- └ [Endoribonuclease](#)(1)
- └ [2'-O-ribose](#)

[methyltransferase](#)(2)

- └ [Spike protein](#)(4)
- └ [Nucleocapsid protein](#)(4)
- └ [Other SARS-CoV-2](#)(6)



Search Sample

Keyword Search: COVID-19

[Set Value Of Input](#)

PDB ID Search: 1ERE

[Set Value Of Input](#)

FMODB ID Search: 5P4NP

[Set Value Of Input](#)

UniProt ID Search: P03372

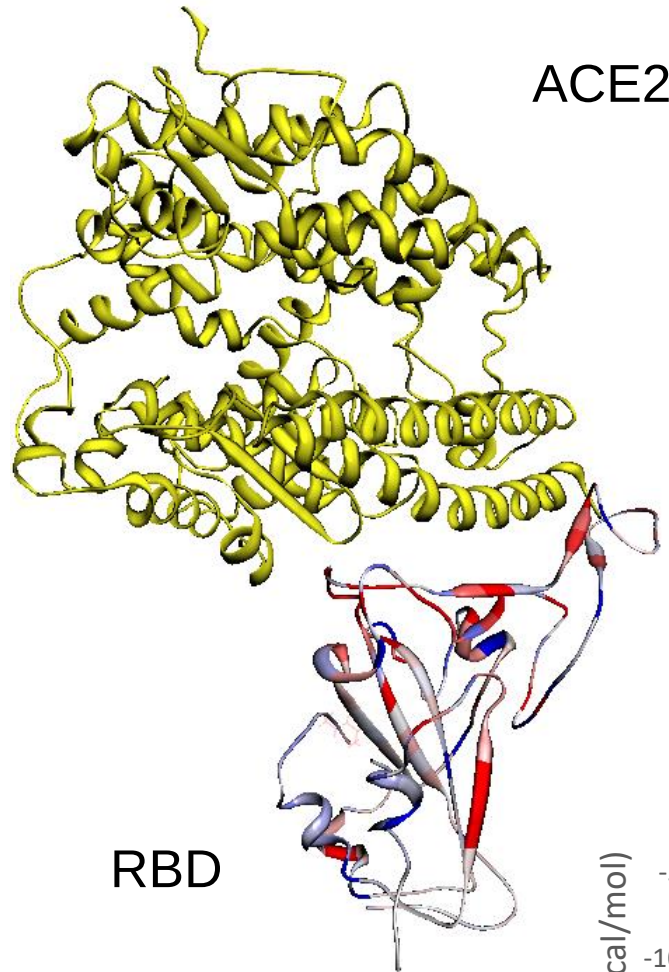
[Set Value Of Input](#)

Keyword Search(Target): Estrogen receptor alpha

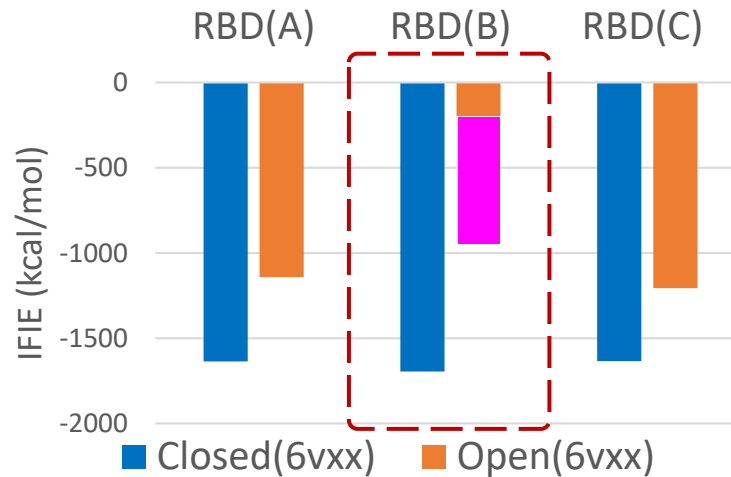
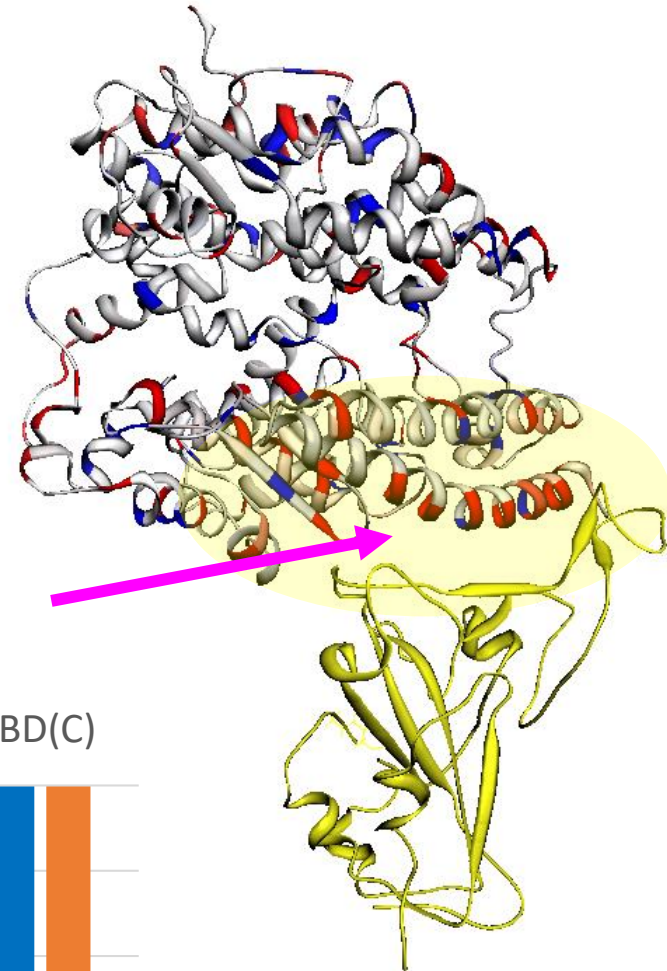
[Set Value Of Input](#)

Keyword Search(Ligand): NHI

[Set Value Of Input](#)



ACE2表面に強く
認識されている
(-680 kcal/mol)



PDBID: 6M0J
FMODID: 59VYZ

$$\mathbf{F}^x \mathbf{C}^x = \mathbf{S}^x \mathbf{C}^x \boldsymbol{\epsilon}^x \quad \mathbf{F}^x = \mathbf{H}^x + \mathbf{G}^x \quad \Leftrightarrow \text{HFの一般化固有値問題（要反復計算）}$$

$$H_{\mu\nu}^x = H_{\mu\nu}^{\text{core } x} + V_{\mu\nu}^x + \sum_k B_k \langle \mu | \theta_k \rangle \langle \theta_k | \nu \rangle \quad V_{\mu\nu}^x = \sum_{K \neq x} (u_{\mu\nu}^K + v_{\mu\nu}^K) \quad \Leftrightarrow \text{1電子部分の修飾}$$

$$u_{\mu\nu}^K = \sum_{A \in K} \langle \mu | (-Z_A / |\mathbf{r} - \mathbf{A}|) | \nu \rangle \quad v_{\mu\nu}^K = \sum_{\lambda\sigma \in K} P_{\lambda\sigma}^K(\mu\nu, \lambda\sigma) \quad \Leftrightarrow \text{環境静電ポテンシャル(ESP)}$$

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_{i=1}^{\text{occ}} C_{\mu i}^* C_{\nu i} \quad G_{\mu\nu}^x = \sum_{\lambda\sigma \in x} P_{\lambda\sigma}^x \left[(\mu\nu, \lambda\sigma) - \frac{1}{2} (\mu\sigma, \lambda\nu) \right] \quad \Leftrightarrow \text{2電子部分 (N}^4\text{) (並列処理)}$$

高速化のための幾つかの工夫

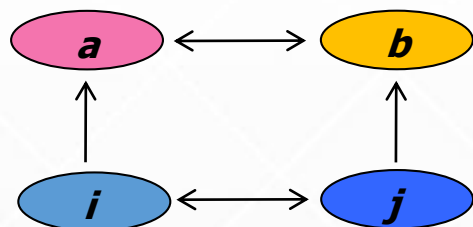
$$V_{\mu\nu}^L \cong \sum_{\lambda \in L} (\mathbf{P}^L \mathbf{S}^L)_{\lambda\lambda} (\mu\nu, \lambda\lambda) \quad \text{for } R_{\min}(X, L) \geq L_{\text{aoc}} \quad \Leftrightarrow \text{ESP-AOC近似（実用精度高し）}$$

$$V_{\mu\nu}^L \cong \sum_{A \in L} \langle \mu | (Q_A / |\mathbf{r} - \mathbf{A}|) | \nu \rangle \quad \text{for } R_{\min}(X, L) \geq L_{\text{ptc}} \quad Q_A = \sum_{\lambda \in A} (\mathbf{P}^L \mathbf{S}^L)_{\lambda\lambda} \quad \Leftrightarrow \text{ESP-PTC近似（速い）}$$

$$E'_{IJ} \cong E'_I + E'_J + \text{Tr}(\mathbf{P}^I \mathbf{u}^J) + \text{Tr}(\mathbf{P}^J \mathbf{u}^I) + \sum_{\mu\nu \in I} \sum_{\lambda\sigma \in J} \mathbf{P}_{\mu\nu}^I \mathbf{P}_{\lambda\sigma}^J (\mu\nu, \lambda\sigma) \quad \Leftrightarrow \text{Dimer-ES近似（HF計算無）}$$

- ・種々の工夫により、FMO2の計算コストのシステムサイズ依存性は2乗より低い
- ・摂動による相関エネルギー計算はHFが実際に行われたダイマーに対して実施

2次摂動(MP2) による相関：占有軌道*i*と*j*の電子対が“衝突”して仮想軌道*a*と*b*に“散乱”



(電子対の相互作用)



$$E^{MP2(2p-2h)} = \frac{1}{4} \sum_{ijab} \frac{\langle ij || ab \rangle \langle ab || ij \rangle}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b}$$

(分母は電子間の反発積分、分子は軌道エネルギーの差)

3次摂動(MP3) による相関：電子対間の相互作用も3通りで追加的に考慮して補正



$$E^{MP3(4p-2h)} = \frac{1}{8} \sum_{ijabcd} \frac{\langle ij || ab \rangle \langle ab || cd \rangle \langle cd || ij \rangle}{(\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b)(\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_c - \epsilon_d)}$$

$$E^{MP3(2p-4h)} = \frac{1}{8} \sum_{ijklab} \frac{\langle ij || ab \rangle \langle ab || kl \rangle \langle kl || ij \rangle}{(\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b)(\epsilon_k + \epsilon_l - \epsilon_a - \epsilon_b)}$$

$$E^{MP3(3p-3h)} = \sum_{ijkabc} \frac{\langle ij || ab \rangle \langle kb || cj \rangle \langle ac || ik \rangle}{(\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b)(\epsilon_i + \epsilon_k - \epsilon_a - \epsilon_c)}$$

MP3計算の方が複雑で高コスト
(メモリー要求もMP2より大きい)

<ポイント>

- MP2のコストは2電子積分の変換 (基底関数→分子軌道)
- MP3のコストはテンソル量の縮約計算そのもの (N^6)
- MP3では行列積 (DGEMM) 処理による高速化は不可欠
- MP3では十分な量の共有メモリが必要 (混成並列条件)
- 演算数増加のためコア数はMP2よりも多く必要
- 一般サーバではMP3は難しい、「京」では不可能であった

MP2関連エネルギー補正(4添字)

$$E_{\text{MP2}} = \sum_{ijab} \frac{(ia, jb)[2(ia, jb) - (ib, ja)]}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b}$$

添字の変換: $4N^5$ コスト

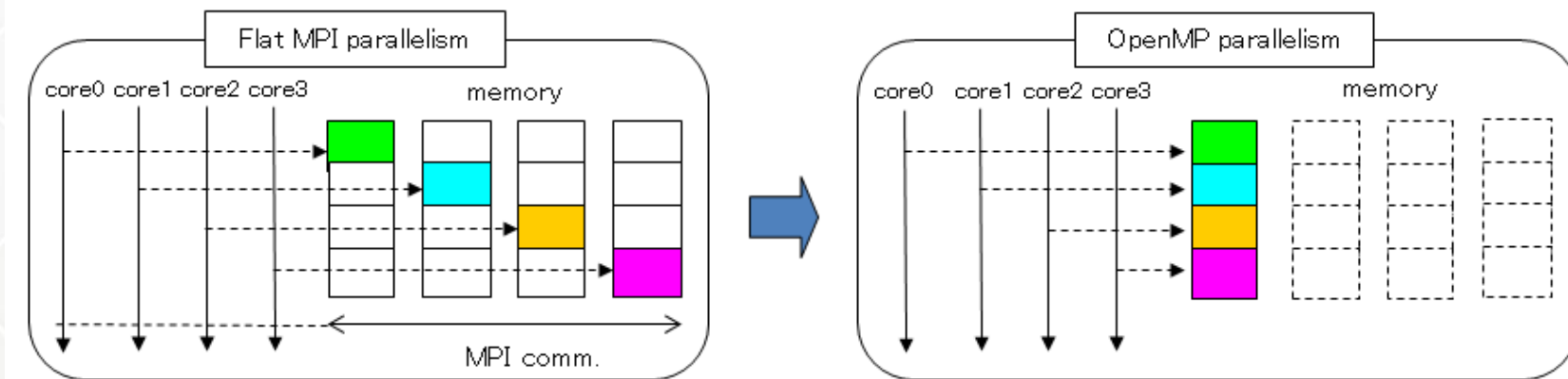
$$(ia, jb) = \sum_{\sigma} C_{\sigma b} \left(\sum_{\lambda} C_{\lambda j} \left(\sum_{\nu} C_{\nu a} \left(\sum_{\mu} C_{\mu i} (\mu\nu, \lambda\sigma) \right) \right) \right)$$

MP3関連エネルギー補正(6添字)

$$E^{\text{"3h-3p"}} = \sum_{ijkabc} \frac{[2(ia, jb) - (ij, ab)][2(kc, ia) - (ka, ic)][2(kc, jb) - (kb, jc)]}{(\epsilon_i + \epsilon_k - \epsilon_a - \epsilon_c)(\epsilon_k + \epsilon_j - \epsilon_b - \epsilon_c)} - 3 \sum_{ijkabc} \frac{(ij, ab)(ka, ic)(kb, jc)}{(\epsilon_i + \epsilon_k - \epsilon_a - \epsilon_c)(\epsilon_k + \epsilon_j - \epsilon_b - \epsilon_c)}.$$

$$E^{\text{"4h-2p"}} = \sum_{ijklab} \frac{(ia, jb)(ik, jl)[2(ka, lb) - (kb, la)]}{(\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b)(\epsilon_k + \epsilon_l - \epsilon_a - \epsilon_b)},$$

$$E^{\text{"2h-4p"}} = \sum_{ijabcd} \frac{(ia, jb)(ac, bd)[2(ic, jd) - (id, jc)]}{(\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b)(\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_c - \epsilon_d)},$$



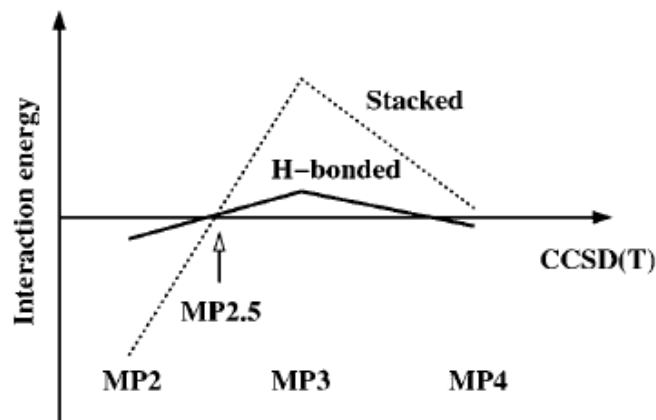
Scaled MP3 Non-Covalent Interaction Energies Agree Closely with Accurate CCSD(T) Benchmark Data

Michal Pitoňák,^[a] Pavel Neogrady,^[b] Jiří Černý,^[a] Stefan Grimme,^{*,[c]} and Pavel Hobza^{*,[a]}

Chem.Phys.Chem. **10** (2009) 282

Scaled MP3 interaction energies calculated as a sum of MP2/CBS (complete basis set limit) interaction energies and scaled third-order energy contributions obtained in small or medium size basis sets agree very closely with the estimated CCSD(T)/CBS interaction energies for the 22 H-bonded, dispersion-controlled and mixed non-covalent complexes from the S22 data set. Performance of this so-called MP2.5 (third-order scaling factor of 0.5) method has also been tested for 33 nucleic acid base pairs and two stacked conformers of porphine dimer. In all the test cases, performance of the MP2.5 method was shown to be superior to

the scaled spin-component MP2 based methods, e.g. SCS-MP2, SCSN-MP2 and SCS(MI)-MP2. In particular, a very balanced treatment of hydrogen-bonded compared to stacked complexes is achieved with MP2.5. The main advantage of the approach is that it employs only a single empirical parameter and is thus biased by two rigorously defined, asymptotically correct *ab-initio* methods, MP2 and MP3. The method is proposed as an accurate but computationally feasible alternative to CCSD(T) for the computation of the properties of various kinds of non-covalently bound systems.



$$E(\text{MP2.5}) = E(\text{MP2}) + 0.5 E^{\text{corr}}(\text{MP3})$$

$$E(\text{MP2.5}/\text{large basis}) \doteq E(\text{MP2}/\text{large basis}) + \Delta E(\text{MP2.5-MP2}/\text{small basis})$$

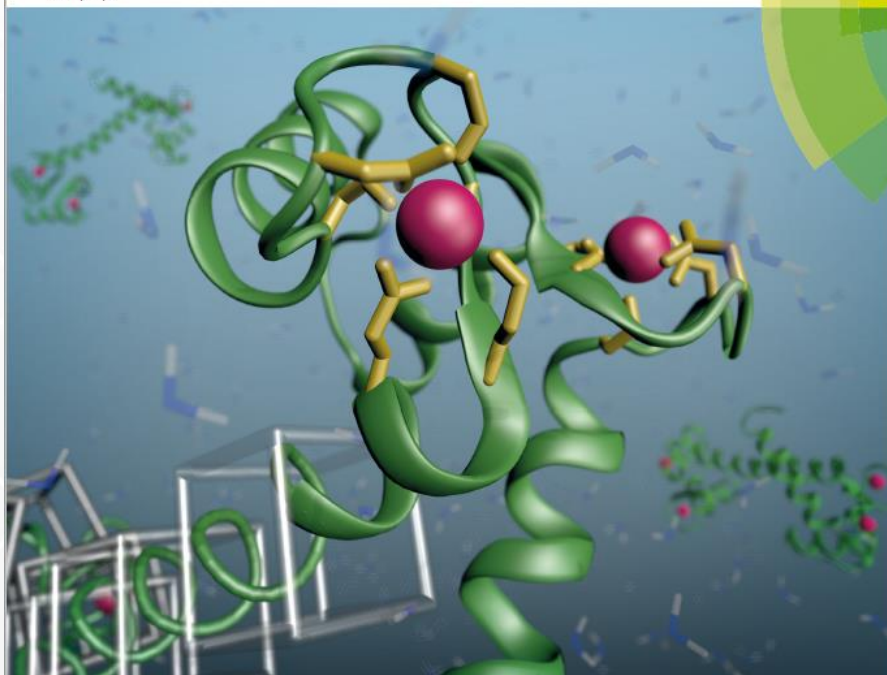
高精度・高コストなCCSD(T)に匹敵する見積り

MP3計算が「低コスト」で実行出来れば、MP2よりも高い信頼性が期待される

名大FX100(退役済)で数ヶ月を要した

PCCP

Physical Chemistry Chemical Physics
rsc.li/pccp



ISSN 1463-9076

- ・Ca(II)に比して総和で2倍以上の安定化
- ・部位3が相対的には安定化が小さい

(MD100サンプルの平均値)

部位1

アミノ酸	-386.7
水	-25.9
計	-412.6 ± 15.3 kcal/mol (-245.0±8.3)

部位2

アミノ酸	-376.9
水	-29.3
計	-406.2 ± 14.0 kcal/mol (-249.0±8.4)

部位3

アミノ酸	-307.7
水	-46.8
計	-354.5 ± 14.0 kcal/mol (-213.6±8.0)

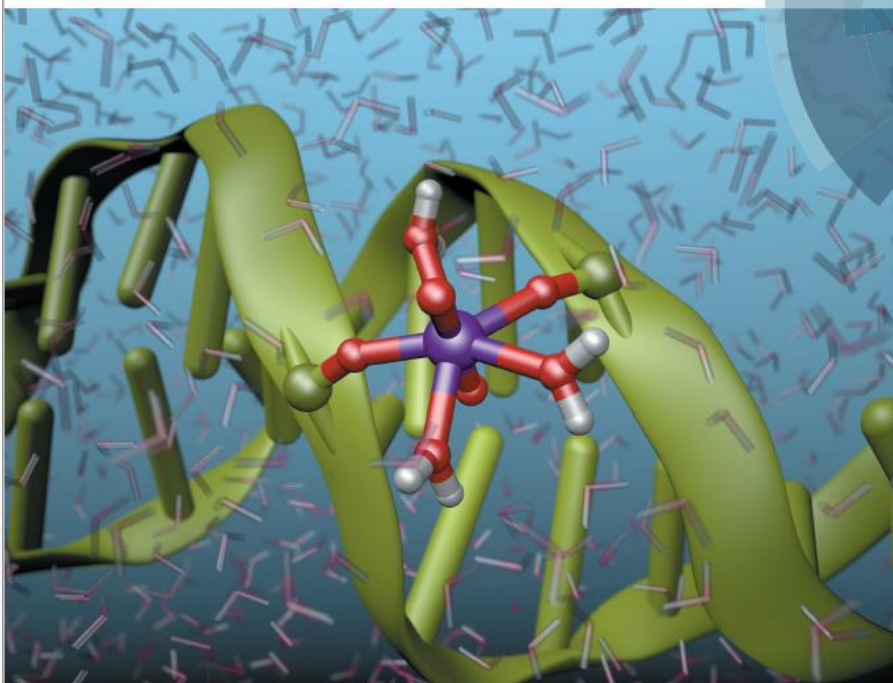
部位4

アミノ酸	-384.2
水	-32.3
計	-416.4 ± 12.9 kcal/mol (-250.6±7.7)

名大FX100(退役済)で数ヶ月を要した

ChemComm

Chemical Communications
rsc.li/chemcomm

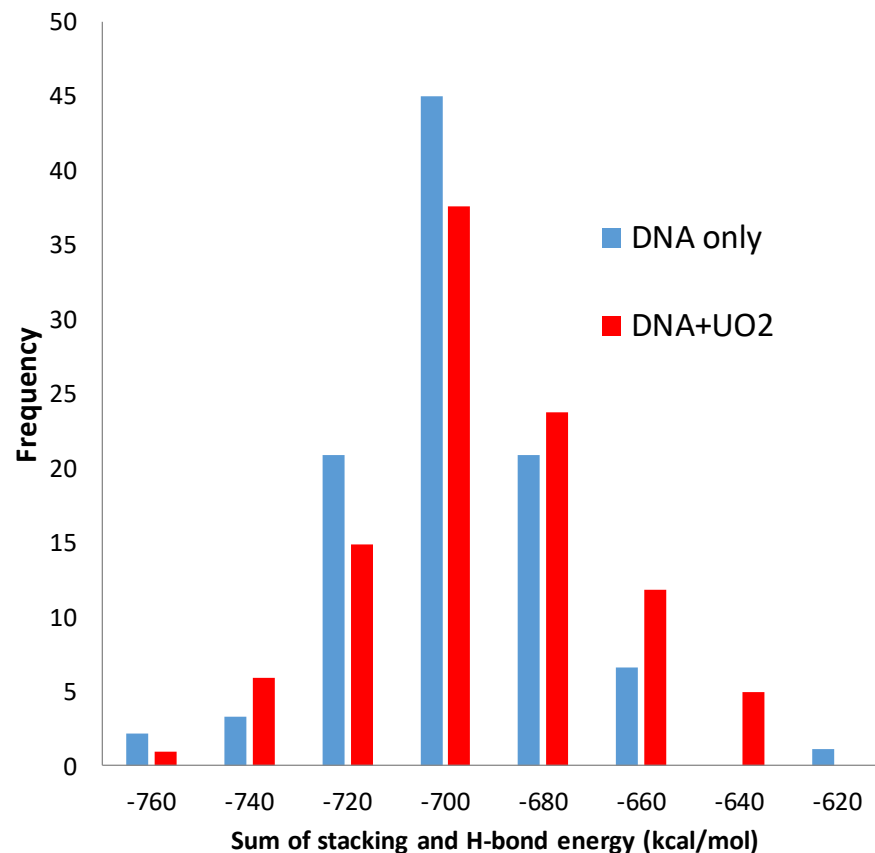


ISSN 1359-7345



COMMUNICATION
Satoru Tsushima et al.
Destabilization of DNA through interstrand crosslinking
by UO_2^{2+}

ウラニルイオンの結合で安定化が減じる



(IFIEの総和として評価)



Contents lists available at ScienceDirect

Computational and Theoretical Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/comptc



Comp.Theor.Chem. **1132** (2018) 23

Application of singular value decomposition to the inter-fragment interaction energy analysis for ligand screening



Keiya Maruyama^a, Yinglei Sheng^a, Hirofumi Watanabe^b, Kaori Fukuzawa^c, Shigenori Tanaka^{a,*}

^a Department of Computational Science, Graduate School of System Informatics, Kobe University, 1-1 Rokkodai, Nada-ku, Kobe, Hyogo 657-8501, Japan

^b Education Center on Computational Science and Engineering, Kobe University, 7-1-48 Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan

^c Department of Physical Chemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Hoshi University, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 February 2018

Received in revised form 31 March 2018

Accepted 2 April 2018

Available online 7 April 2018

Keywords:

p38 MAP kinase

Ligand binding

Fragment Molecular Orbital (FMO) method

Inter-Fragment Interaction Energy (IFIE)

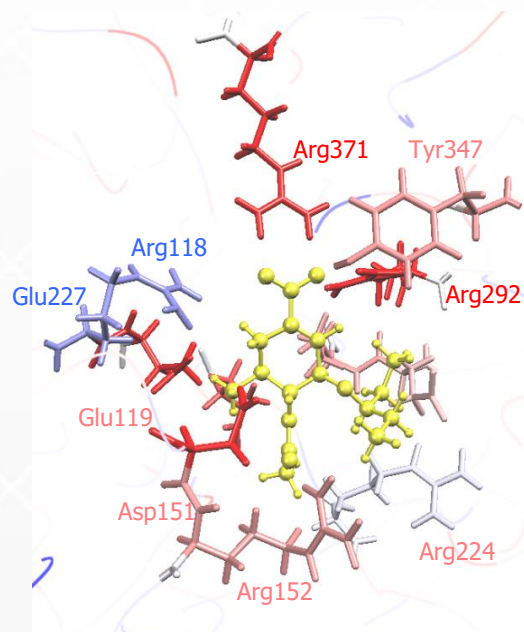
Singular Value Decomposition (SVD)

ABSTRACT

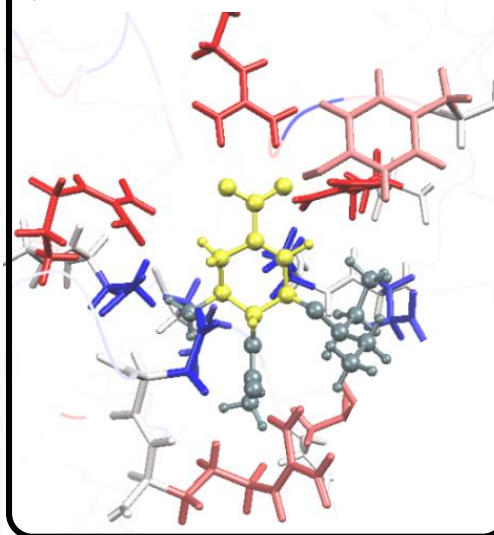
We evaluated the binding affinity between p38 MAP kinase and various inhibitors through use of the fragment molecular orbital (FMO) method at MP2/6-31G* level in comparison to experimental values of half maximal inhibitory concentration (IC₅₀). Initially, the calculated results of the FMO-IFIE (inter-fragment interaction energy) sums for 60 complex structures registered in the Protein Data Bank were not well correlated with the IC₅₀ activity data. Therefore, we performed the singular value decomposition (SVD) for the calculated results of the IFIE matrix (amino acid residues × various ligands) to improve the correlation and determine the cause of the initial poor results. In SVD, the original matrix is divided into multiple vectors that are orthogonal to each other. Through this method, we improved the correlation by removing some particular vectors that involved noise components and impaired the correlation. In addition, the correlation between the IC₅₀ and FMO-IFIE for 22 complex structures of estrogen receptor α (ER α) was also improved in this way. We analyzed the amino acid residues of receptors that were mainly involved in the removed vectors and found an overestimation of the strength of the hydrogen bond between glutamic acid and the ligand.

FM04分割: 官能基ごとの相互作用を可視化

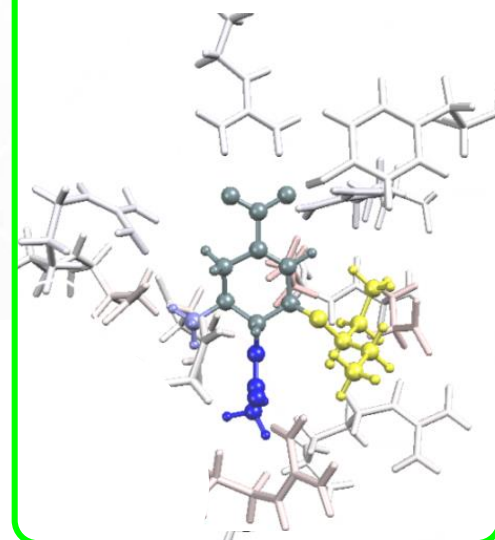
FM02: リガンド全体が均一化された描像



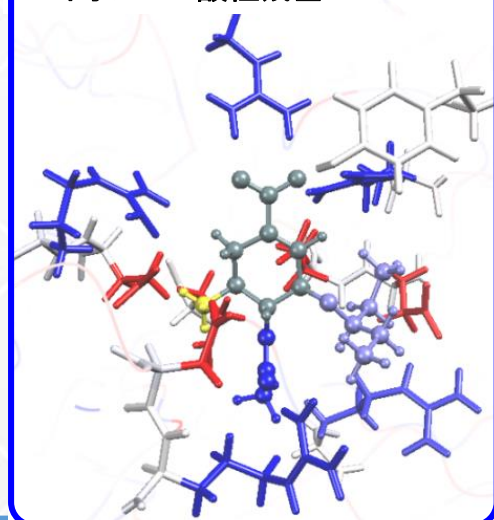
負イオン vs. 塩基性残基



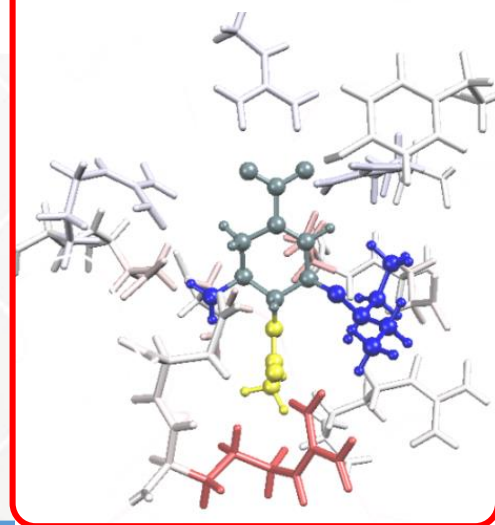
疎水基 vs. 疎水性ポケット



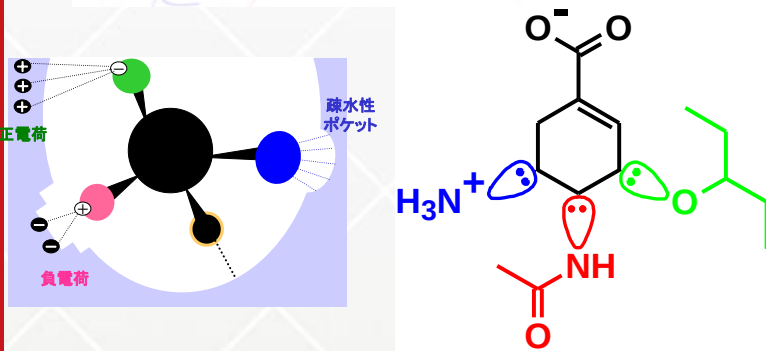
正イオン vs. 酸性残基



極性基 vs. 水素結合



FM04-IFIE [kcal/mol]
+40
-40



タミフルを官能基で4分割

メインプロテアーゼとN3リガンドのPDB構造(6LU7)に関するFMO計算による詳細解析



<http://www.icts.nagoya-u.ac.jp/ja/sc/news/general/2020-03-30-general.html>



情報連携推進本部

Information and Communications

情報連携推進本部

情報基盤センター

情報戦略室

[ホーム](#) » [スーパーコンピュータシステム](#) » [お知らせ](#) » [一般お知らせ](#) » [新型コロナウイルス（COVID-19）の論文公](#)



新型コロナウイルス（COVID-19）の論文公開について

立教大学 望月祐志教授らが開発・整備しているABINIT-MPプログラムを使い、新型コロナウイルス（COVID-19）の主プロテアーゼと阻害剤の複合構造に対するフラグメント分子軌道（FMO）計算による詳細な相互作用解析の論文が公開されました。

上記解析では、試行錯誤段階から名古屋大学情報基盤センター設置のFujitsu PRIMEHPC FX100（以降FX100）を利用し、X線構造のPDBでの公開から1ヶ月で計算・解析・論文化を行いました。

水和の条件を含むFMO計算は通常の計算サーバでは膨大な時間を要しますが、FX100による並列計算（3,072コア）により1構造あたり30.5時間で処理が可能となりました。

論文：

ChemRxiv

ChemRxiv - <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11988120.v1>

正式出版 - <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.0c00283>