

## 巨大分子系の量子化学計算と創薬研究への応用

北浦和夫

## Large Scale Quantum Chemical Calculation for Drug Discovery

Kazuo KITAURA

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 46-29 Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan*

(Received April 6, 2011)

Due to the increase in computer power and the development of computational methods, it becomes possible to perform quantum mechanical calculations of very large molecules such as proteins that were previously exclusively treated with classical force field methods. We have developed the fragment molecular orbital (FMO) method aimed at biomolecular applications. One of the important applications of the method is in structure-based drug design because it provides accurate descriptions of various non-bonded interactions between a protein and its ligand. In this article, the FMO method will be described as well as its applications to the analysis of protein-ligand binding.

**Key words**—fragment molecular orbital method; drug design; protein-ligand interaction

## 1. はじめに

1990年代から大規模分子・分子集合系の量子化学計算法の開発が活発に進められている。それらの大部分は、系を小さな部分（フラグメント）に分割して計算し、フラグメントのエネルギーやその他のプロパティを用いて全系の対応するプロパティを求める方法である。このようなアプローチの歴史は古く1960年代から始まっているが、最近になって新しい様々な方法が提案され、数千-数万原子からなるタンパク質のような巨大分子に適用できる実用的な方法がいくつか出現してきた。このような計算法の発展とコンピュータの性能向上が相俟って、従来は古典的・経験的な力場計算（molecular mechanics; MM）でのみ可能であったタンパク質やタンパク質-リガンド複合体の構造やエネルギーを量子論的に計算することが可能になり創薬研究への応用が進んでいる。<sup>1)</sup> 本稿では、私たちが開発している巨大分子系の量子化学計算法であるフラグメント分子軌道（fragment molecular orbital; FMO）法<sup>2)</sup>につ

いて解説し、ドラッグデザインへの応用について述べる。

## 2. フラグメント分子軌道法

**2-1. 巨大分子系の量子化学計算** Structure-based drug design (SBDD) では、タンパク質とリガンドの結合構造と分子間相互作用に関する知見が基本となる。量子化学計算(ab initio MO 計算)は、分子の構造、エネルギーや分子間相互作用の計算法として高い信頼性をもつことはよく知られている。しかし、最も簡便なハートリー・フォック (Hartree-Fock; HF) や密度汎関数理論 (density functional theory; DFT) 計算でも系のサイズの3乗程度に比例して計算時間が増大するため、タンパク質のような数千-数万原子からなる巨大分子の計算は実際的に困難である。さらに、CH/ $\pi$  や CH/O 相互作用などタンパク質のリガンド結合で頻繁に現れる弱い非結合相互作用を適切に記述するためには電子相関理論を用いる必要があるが、この最も簡便な理論である Møller-Plesset の2次摂動論 (second order Møller-Plesset perturbation theory; MP2) でさえも計算時間は系のサイズの5乗に比例して増大するためよりいっそう困難となる。最近、必要な計算資源の増大が系のサイズに比例する程度に収まり、あわせて並列コンピュータによる効率的な計算

京都大学大学院薬学研究科 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

e-mail: kkitaura@pharm.kyoto-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウム SS03 で発表したものを中心に記述したものである。

を行うことができる計算法がいくつか開発され、巨大分子系の量子化学計算が可能になってきた。このような方法の大部分は系を小さなフラグメントに分割して計算する方法であり、<sup>3)</sup> 私たちが提案した FMO 法もそのひとつである。

**2-2. 分子のフラグメント分割** FMO 法では、Fig. 1 の例で示すように、分子を  $N$  個のフラグメントに分割する。一般に、共有結合の切断は  $sp^3$  炭素の結合などフラグメント間で電子の非局在化が少ない位置で行う。ポリペプチドの場合は、 $C_\alpha$  原子とカルボニル炭素の間の結合を切断してアミノ酸残基単位で分割することが普通である。ただし、フラグメントサイズが小さすぎると誤差 (ab initio MO 法の結果との差) が大きくなるので、グリシンは隣のアミノ酸残基に合体させることが多い。

フラグメント分割法のほとんどは、共有結合を切断した原子の原子価を満たすために水素原子などでキャップする。フラグメントにキャップ原子を導入すると元の分子の部分とは異なるので、部分をそれに似たモデル分子で近似することになる。これに対して、FMO 法は余分な原子や結合を導入することなく、元の系に含まれる原子核と電子のみを用いる。Figure 2 のエタンの例で示すように、FMO 法のフラグメント分割では、結合電子対を破壊しない形で結合を切り離し、8 電子からなるフラグメント (f:1) と 10 電子からなるフラグメント (f:2) を作る。このような電子の割り振りを行うと、f:1 は形式的に +1、f:2 は -1 の電荷を持つことになるが、電子の割り振りに対応して共有結合を切り離した原子 (bond-detached atom; BDA) の核電荷を分割することで、フラグメントの形式電荷を元の分子中の対応する部分の電荷と一致させる (Fig. 2 の例で

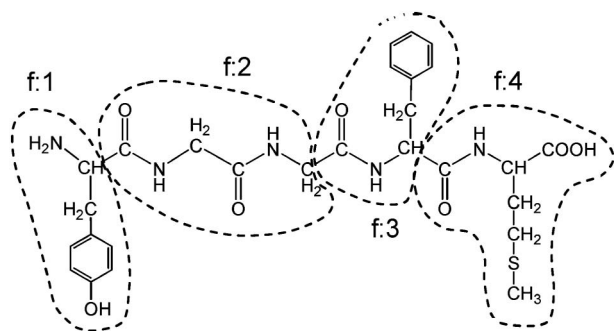


Fig. 1. Typical Fragmentation Scheme of Polypeptide in FMO Calculations

は、炭素原子核の +6 の電荷を +5 と +1 に分割)。

**2-3. フラグメントの分子軌道** FMO 法は、上記のように定義したフラグメント単量体 (以下、単にモノマーという) とフラグメント 2 量体 (ダイマー) について、ほぼ通常の ab initio MO 法と同様の計算を行うことにより、それぞれの分子軌道を求める (以下では、簡単のために HF 法について述べる)。通常の ab initio MO 計算との相違点は、1) BDA の基底関数を分割してフラグメントに割り振ること、2) 周りのフラグメントが及ぼす静電ポテンシャルの下で MO を求めることである。

BDA の基底関数の割り振りは、Fig. 3 で示すように、f:I と f:I+1 フラグメントを分ける BDA の基底関数を混成軌道に変換して、切り離れた結合の相手原子の方向を向いた混成軌道を f:I+1 の基底関数に、残りのすべての混成軌道を f:I に割り振る。当然、f:I と f:I+1 に属するその他の原子の基底関数は、それぞれのフラグメントの MO の基底として用いる。

モノマー  $I$  の MO は、このような基底関数を用いて、他のモノマーからの静電ポテンシャル  $V^I(\mathbf{r})$ ,

$$V^I(\mathbf{r}) = \sum_{K \neq I} \left\{ \sum_{a \in K} \frac{-Z_a}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_a|} + \int \frac{\rho^K(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \right\} \quad (1)$$

を加えた 1 電子ハミルトニアンを用いて Fock 方程式を解いて MO を求める。ここで、 $a$  は原子、 $\mathbf{R}_a$  はその座標、 $\rho^K(\mathbf{r})$  はモノマー  $K$  の電子分布を示す。モノマーの MO は環境静電ポテンシャルにより変化するので、すべてのモノマーがお互いに無撞着になるまで繰り返し計算を行う。ダイマーの MO

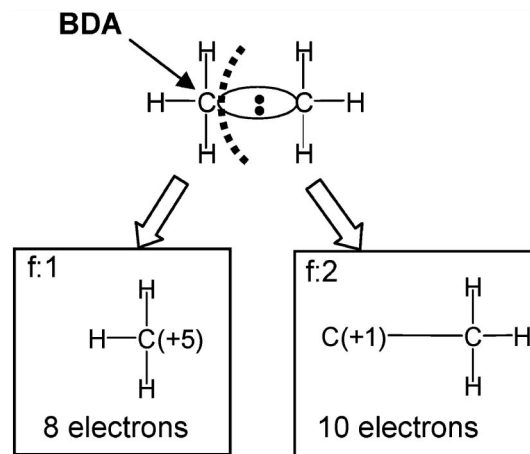


Fig. 2. Electron and Nuclear Charge Division along Fractionated Fragments

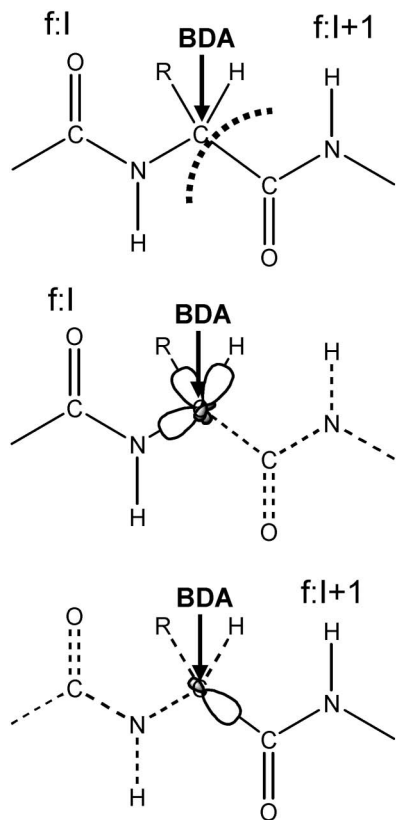


Fig. 3. Partition of BDA Hybrid Orbitals along Detached Bond

も同様にして求めるが、モノマーの場合と異なって、環境静電ポテンシャルは先に求めたモノマーの電子分布を用いて計算する（繰り返し計算は行わない）。

FMO法では、 $N$ 個のモノマーと $N(N-1)/2$ 個のダイマーのMO計算をしなければならないが、実際の計算では、距離が離れたフラグメントからの静電ポテンシャルを点電荷で近似したり、距離が離れたモノマーから構成されるダイマーのエネルギーをモノマー間の静電相互作用エネルギーで近似するなどにより、精度をほとんど落とすことなく計算量を大幅に減少させて高速計算を実現している。

**2.4. 全エネルギーとフラグメント間相互作用エネルギー** モノマー $I$ とダイマー $IJ$ のMOが求まると、それらの全エネルギー $E_I$ と $E_{IJ}$ を用いて、全系の全エネルギーを次式で計算する。

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

Equation (2)では、モノマーとダイマーのエネルギーのみを用いているが、これにトリマーの項を加えてより高精度化した方法も提案されている。<sup>2)</sup>こ

れらは、それぞれFMO2法とFMO3法と呼ばれているが、本稿では後者には触れないので、前者を単にFMO法と呼ぶ。

ここまで電子状態計算の基本であるHF理論のFMO法(FMO-HF法)について述べてきたが、MP2電子相関理論のFMO法(FMO-MP2法)は、単純にモノマーとダイマーの電子相関エネルギー $\Delta E^{\text{corr}}$ を求めて、それぞれのHFエネルギーに加えて全エネルギーとし、

$$E_x^{\text{corr}} = E_x + \Delta E_x^{\text{corr}} \quad (x=I \text{ or } IJ) \quad (3)$$

Equation (2)中の $E_x$ をこれらで置き換えるだけでよい。

さて、ここでFMO法から得られるフラグメント間相互作用エネルギー(pair interaction energy, PIEと呼ぶ)について説明する。Eq. (2)の第2項は、一見フラグメント間の相互作用エネルギーを表しているように見える。しかし、先に述べたように、モノマーとダイマーの全エネルギーは、それぞれの内部エネルギーに加えて他のモノマーの静電場による静電ポテンシャルを含んでいるので、このままでは相互作用エネルギーではない。そこで、 $E_x$ から環境静電ポテンシャルエネルギーを引いた内部エネルギー $E'_x$ 、

$$E'_x = E_x - \text{Tr}(\mathbf{D}^x \mathbf{V}^x) \quad (4)$$

を導入してEq. (2)を書き換えると次式となる。

$$E = \sum_I E'_I + \sum_{I>J} (E'_{IJ} - E'_I - E'_J) + \sum_{I>J} \text{Tr}(\Delta \mathbf{D}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ}) \quad (5)$$

ここで、 $\mathbf{D}^x$ は $x$ の電子密度行列で、 $\Delta \mathbf{D}^{IJ}$ はダイマーとモノマーの電子密度行列の差 $\Delta \mathbf{D}^{IJ} = \mathbf{D}^{IJ} - \mathbf{D}^I - \mathbf{D}^J$ である。また、 $\mathbf{V}^{IJ}$ はダイマー $IJ$ にかかる環境静電ポテンシャルである。Equation (5)の第1項は、環境静電ポテンシャルにより分極したモノマーのエネルギーである。第2項と第3項はフラグメント $I$ と $J$ の相互作用エネルギーに関連したエネルギーなので、これらをまとめて $\Delta E_{IJ}$ とし、これをPIEと定義する。

$$\Delta E_{IJ} = (E'_{IJ} - E'_I - E'_J) + \text{Tr}(\Delta \mathbf{D}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ}) \quad (6)$$

Equation (6)はHF理論の場合であるが、一般的には、これに電子相関エネルギーを含めて次式でPIEを定義する。

$$\Delta E_{IJ} = \{(E'_{IJ} - E'_I - E'_J) + \text{Tr}(\Delta \mathbf{D}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ})\} + (E_{IJ}^{\text{corr}} - E_I^{\text{corr}} - E_J^{\text{corr}}) \quad (7)$$

タンパク質とリガンドの複合体の計算で、タンパク質をアミノ酸残基を単位としてフラグメントに分割すると、PIEはタンパク質の個々のアミノ酸残基とリガンド間の相互作用エネルギーとなる。

### 3. タンパク質とリガンドの相互作用解析

**3-1. 構造モデリングと計算法** 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結合タンパク質(FKBP)との複合体(Fig. 4)についてFMO計算を行い、タンパク質とリガンドの分子間相互作用を解析した。<sup>4)</sup> 構造モデルは、複合体構造のPDB構造データをもとに、標準解離状態を仮定して各アミノ酸残基に水素原子を付加し、それらの位置を力場で最適化した。ついで、リガンドとこれから5 Å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-HF/3-21G計算で最適化した。この最適化座標を用いて、全系をFMO-MP2/6-31G\*レベルでエネルギー

を計算した。

**3-2. 各アミノ酸残基とリガンドの相互作用エネルギー** アミノ酸残基とリガンドのPIEとリガンドの結合構造をFig. 5に示す。フラグメント分割は $C_{\alpha}-C=O$ の $C_{\alpha}$ 位で行ったため、 $I$ 番目のアミノ酸残基の $C=O$ 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。このようなフラグメントを通常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#記号をつけて表す。ここで取り上げた4つのリガンド(PDBコードで呼ぶ)は、1fkb, 1fkf, 1fkg, 1fkiの順に結合自由エネルギーが小さくなるのが分かっている(次節参照)。PIEの和は、それぞれ、 $-159.2$ ,  $-139.6$ ,  $-97.6$ ,  $-93.3$  kcal/mol(負符号は安定化相互作用を示す)であり、結合自由エネルギーとよい相関がある。Tyr#26, Val#55, Tyr#82が4つのリガンドで共通して強い相互作用をもつことから、これらがリガンドの結合に重要な役割を果たしていることが分かる。このことは構造(Fig. 5b)から推定できることであるが、PIEによりこれらの相対的な重要性を知ることができる。Val#55, Tyr#82とリガンドの相互作用(水素結合)は、4つのリガンドでほぼ同じ強さであるが、Tyr#26の相互作用は結合が強いリガンド(1fkbと1fkf)では弱い分散相互作用であるのに対して、結合が弱いリガンド(1fkgと1fki)ではHF成分の寄与があることから、水素結合が形成されることを示唆している。一方、強いリガンドは弱いリガンドにはみられないAsp#37との強い水素結合が見られる。最も強い1fkbでは、これに加えて大きなGlu#54との相互作用が存在する。構造からも4つのリガンドのうち1fkbのみがこの残基と相互作用していることがわかる。

FMO計算から得られるPIEから、上記のように結合に関与している各アミノ酸残基とリガンドとの相互作用の性質と強さがわかるので、リガンドの最適化設計において有用な知見となるだろう。さらに、相互作用の性質をより詳細に知りたい場合は、PIEを静電、交換反発、電荷移動エネルギーなどの成分に分割することもできる。<sup>5)</sup>

**3-3. 結合自由エネルギーと溶媒効果** 水溶液中ではタンパク質とリガンドの結合に及ぼす溶媒効果が大きい。結合自由エネルギーに対する溶媒和効

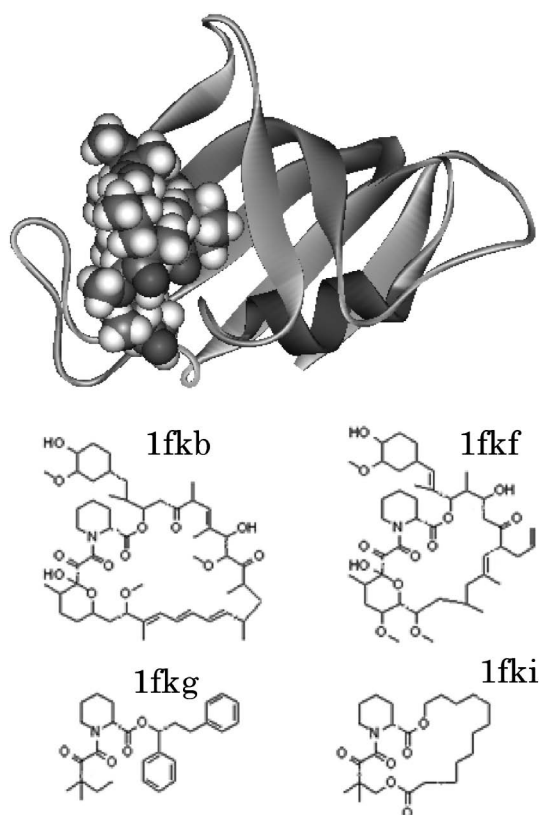


Fig. 4. Structure of FKBP-fk506 Complex (PDB : 1fkf) and Chemical Structures of Ligands

The ligand is denoted by the PDB code of its complex with FKBP.

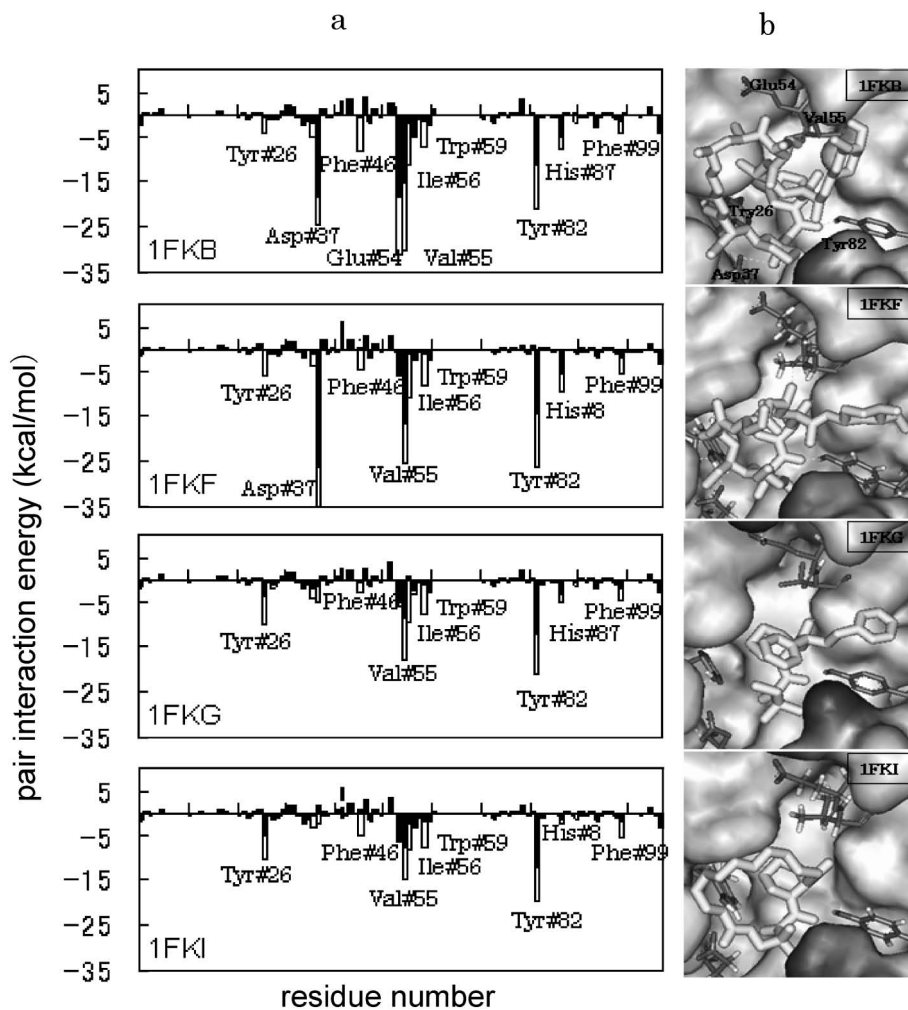


Fig. 5. Pair Interaction Energy (PIE) between Amino Acid Residue of FKBP and Ligand (a) and Binding Mode of Ligand (b)  
The filled and empty bars indicate HF and dispersion energy components, respectively.

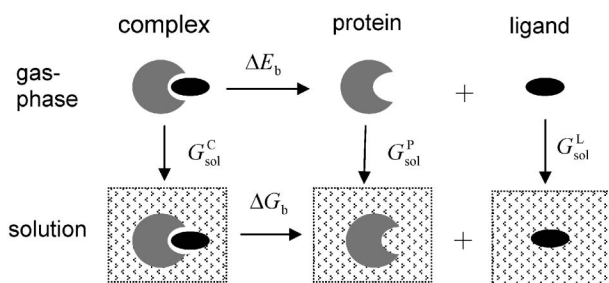


Fig. 6. Thermochemical Cycle Used in Calculations of Binding Free Energy in Solution

果は、Fig. 6 に示す熱力学サイクルで評価されることが多い。これに従って結合自由エネルギーは次式で計算できる。

$$\Delta G_b = \Delta G_b^{\text{gas}} + (G_{\text{sol}}^{\text{C}} - G_{\text{sol}}^{\text{L}} - G_{\text{sol}}^{\text{P}}) - T\Delta S \quad (8)$$

第1項は気相で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、第3

項は配置エントロピーの項である。第3項は、複合体、タンパク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あるが、本研究ではこの項を無視した。

気相の結合自由エネルギー  $\Delta G_b^{\text{gas}}$  は次式で評価した。

$$\Delta G_b^{\text{gas}} = \Delta E_b + \Delta G_{\text{vib}} \quad (9)$$

$\Delta E_b$  は気相での結合エネルギーで、次のように計算した。

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

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

$$\Delta E_{\text{def}}^{\text{L}} = E^{\text{L}(\text{C})} - E^{\text{L}} \quad (10)$$

$E^{\text{C}}$  は複合体の全エネルギー、 $E^{\text{P}}$  は孤立したタンパク質の全エネルギーである。 $E^{\text{L}(\text{C})}$  はリガンドが複合体中の構造をとるときの全エネルギーで、 $E^{\text{L}}$  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  $\Delta E_{\text{def}}^{\text{L}}$  は構造変形エネルギーである。複合体の形成によりタンパク質の構造も変化するが、この変形エネルギーは評価することが難しいため、一連の複合体で一定であると仮定した。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。

$$\Delta G_{\text{vib}} = G_{\text{vib}}^{\text{C}} - G_{\text{vib}}^{\text{P}} - G_{\text{vib}}^{\text{L}} \quad (11)$$

振動自由エネルギー  $G_{\text{vib}}$  は、複合体、タンパク質とリガンドすべて力場で最適化した構造で振動解析を行い、298 K の値を求めた。

溶媒和自由エネルギーは、PB/SA (Poisson-Boltzmann/surface area) モデル<sup>6)</sup>で計算した。PB/SA の溶媒和自由エネルギーは次式で与えられる。

$$G_{\text{sol}} = G_{\text{sol}}^{\text{ele}} + G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}} \quad (12)$$

$G_{\text{sol}}^{\text{ele}}$  は溶質分子と溶媒の静電相互作用エネルギーで、 $G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$  は溶質分子と溶媒の van der Waals 相互作用や空隙形成エネルギーなど  $G_{\text{sol}}^{\text{ele}}$  以外のすべてを含み、溶媒接触表面積 (solvent accessible surface area; SA) の 1 次関数で近似される。<sup>7)</sup>

$$G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}} = 0.00682 \times \text{SA} + 0.80 \quad (13)$$

ここで、エネルギーの単位は kcal/mol, SA の単位は  $\text{\AA}^2$  である。

上述の計算法で求めた結合自由エネルギーを Table 1 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 (-70.1--103.9 kcal/mol) が、脱溶媒和ペナルティ  $\Delta G_{\text{sol}}$  を考慮することで実験値と同じオーダーとなった。

以上の結果が示すように、現状では量子化学計算と溶媒の連続誘電体モデルを組み合わせても、結合自由エネルギーを満足できる精度で計算することは

困難であり、今後溶媒和エネルギーの高精度な評価法が必用であることが明らかである。

#### 4. FMO 法の計算プログラム

FMO 計算が可能な ab initio MO 計算プログラムとして、GAMESS,<sup>9)</sup> ABINIT-MP<sup>10)</sup> と PAICS<sup>11)</sup> が公開されている。これらのプログラムは利用許諾を得て無料で使用できる。FMO 計算の入力データ作成は、分子の分割の情報や BDA の基底関数の割り振りなどの指定が必要でかなり面倒である。また、出力が膨大になるため計算結果の整理も容易でない。これらの負担を軽減するために、FMO 計算のためのプリ・ポスト処理が行えるプログラムが開発され公開されている。分子モデリングソフト Facio<sup>12)</sup> は、GAMESS による FMO 計算のためのプリ・ポスト処理ができる。BioStation<sup>10)</sup> と Paics View<sup>11)</sup> はそれぞれ ABINIT-MP と PAICS 用である。これらのプログラムにより、PDB の構造データを用意すれば、FMO 計算のための入力データの作成から、計算結果の可視化までを容易に行える。

FMO 法の計算は、大きな分子を計算する代わりに多数の小さな“分子”を計算することに相当するが、これらはほぼ独立に計算するために並列計算が容易であり、最近著しく性能が向上しているマルチコア計算機を最大限に活用できる。上記の FMO 計算プログラムによると、小・中規模から大規模並列計算まで効率よく実行することができる。FMO 計算の計算時間の目安を示すと、約 5000 原子からなるタンパク質の HF 法 (6-31G\*基底関数) によるエネルギー計算は、96 コア (Xeon 3.0 GHz) パソコンクラスターで約 10 時間である (GAMESS による計算)。

#### 5. おわりに

本稿で紹介した FMO 法をはじめとする大規模分子系の量子化学法の発展によりタンパク質全系を量子論的に計算することが可能となってきた。しかし、創薬研究では、バーチャルスクリーニングからリード化合物の最適化まで、それぞれの研究段階で高速から高精度までいろいろな計算手法を使い分ける必要がある。FMO 法は最も高精度な計算法として、タンパク質とリガンドの相互作用解析に用いられている。<sup>13,14)</sup> 一方、分子間相互作用を精密に解析するには構造データの精度が高いことが前提となる。高解像度の X 線構造が存在する場合は、それ

Table 1. Calculated Binding Free Energy (kcal/mol) of FKBP Ligand

ligand	$\Delta G_{\text{b}}^{\text{gas}}$		$\Delta G_{\text{sol}}$		$\Delta G_{\text{b}}$ (calc)	$\Delta G_{\text{b}}$ (expt)*
	$\Delta E_{\text{b}}$	$\Delta G_{\text{vib}}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\text{ele}}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$		
1 fkb	-103.9	4.4	95.4	-7.2	-11.4	-13.2
1 kfb	-102.2	11.2	81.6	-7.0	-16.4	-12.8
1 fkg	-70.1	-8.1	69.9	-6.1	-14.4	-10.9
1 fki	-71.3	-1.6	62.0	-5.7	-16.7	-9.5

\* The experimental binding free energies converted from the inhibition constants.<sup>8)</sup>

にもとづいて構造モデルを作成し FMO 法でエネルギーの計算を行えばよいが、実験構造の解像度が低い場合、または実験構造が存在せずドッキングシミュレーションで予測されたモデル構造の場合、構造最適化計算により一定の精度を持った構造データを準備する必要がある。

これまで構造最適化はほとんど MM 計算で行われてきた。これを量子化学計算で行うことにより信頼性の高い構造モデルが得られると期待される（金属原子を含む場合はもとより、CH/ $\pi$  やハロゲン/ $\pi$  などの非結合相互作用は MM では適切に評価できないことが多い）。FMO 法で構造最適化計算を行うことは可能であるが、多数の複合体の構造を求めるのは計算時間から考えて当面は現実的でない。私たちは、FMO 法に順次近似を導入することにより計算時間を短縮できるいくつかの方法を開発している。MM との融合法（FMO/MM 法）<sup>15)</sup> は系の重要部分（リガンドと近接アミノ酸残基など）を FMO 法で、その他の部分は MM で計算する方法である。また、系の重要部分のみについて部分構造最適化を行うときには、frozen domain FMO 法（FMO/FD 法）<sup>16)</sup> を用いて、全系 FMO 計算に比較して格段に高速な計算ができる。これらにより構造最適化計算を実用的な時間で行うことができるとともに、タンパク質とリガンドの相互作用をおおむね FMO 法に近い精度で解析することができる。

結合自由エネルギーの高精度予測を可能にするためには、溶媒和エネルギーの高精度評価法が必要である。私たちは溶媒の連続体モデルとして量子化学計算でよく用いられている Polarizable continuum model (PCM) と FMO 法を組み合わせた方法（FMO/PCM 法）<sup>17)</sup> を開発し、タンパク質-リガンド複合体のような巨大分子系の計算を可能とした。しかし、タンパク質のリガンド結合サイトで強く結合された水分子や結合ポケット中で構造化された水分子のエネルギーを連続体モデルで適切に評価するのは困難であることは明らかであり、新しい溶媒和エネルギー計算法の出現が待たれる。

## REFERENCES

1) Zhou T., Huang H., Caflich A., *Curr. Top. Med. Chem.*, **10**, 33–45 (2010).

- 2) Fedorov D. G., Kitaura K., “Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry and Biopolymers,” Chap. 1, eds. by Starikov E. B., Lewis J. P., Tanaka S., Elsevier, Amsterdam, 2006, pp. 3–38.
- 3) Fedorov D. G., Kitaura K., *J. Phys. Chem. A*, **111**, 6904–6914 (2007).
- 4) Nakanishi I., Fedorov D. G., Kitaura K., *Proteins: Struct. Funct. Bioinf.*, **68**, 145–158 (2007).
- 5) Fedorov D. G., Kitaura K., *J. Comp. Chem.*, **28**, 222–237 (2007).
- 6) Sitkoff D., Sharp K. A., Honig B., *J. Phys. Chem.*, **98**, 1978–1988 (1994).
- 7) Discove Studio and Insight II, Accelrys Software Inc., San Diego, CA.
- 8) Holt D. A., Luengo J. I., Yamashita D. S., Oh H.-J., Konialian A. L., Yen H.-K., Rozamus L. W., Brandt M., Bossard M. J., Levy M. A., Eggleston D. S., Liang J., Schultz L. W., Stout T. J., Clardy J., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9925–9938 (1993).
- 9) GAMESS. (<http://www.msg.chem.iastate.edu/gamess/>), cited 10 June, 2011.
- 10) ABINIT-MP and BioStation Viewer. ([http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/rss21/result/download/index.php#download\\_2](http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/rss21/result/download/index.php#download_2)), cited 10 June, 2011.
- 11) PAICS and Paics View. (<http://www.paics.net/link.html>), cited 10 June, 2011.
- 12) Facio. ([http://www1.bbq.jp/zzzfelis/Facio\\_Jp.html](http://www1.bbq.jp/zzzfelis/Facio_Jp.html)), cited 10 June, 2011.
- 13) “The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems,” eds. by Fedorov D. G., Kitaura K., CRC Press, Boca Raton, 2009.
- 14) Mazanetz M. P., Ichihara O., Law R. J., Whittaker M., *J. Cheminformatics*, doi: 10.1186/1758–2946–3–2 (2011).
- 15) Fedorov D. G., Ishida T., Uebayasi M., Kitaura K., *J. Phys. Chem. A*, **111**, 2722–2732 (2007).
- 16) Fedorov D. G., Kitaura K., *J. Phys. Chem. Lett.*, **2**, 282–288 (2011).
- 17) Fedorov D. G., Kitaura K., Li H., Jensen J. H., Gordon M. S., *J. Comp. Chem.*, **27**, 976–985 (2006).