

生体分子の新たな量子化学計算法

巨大分子で力場を越えるフラグメント分子軌道法の開発

化学反応や励起状態などの複雑な現象を正確に記述できる FMO 法を開発し、無償公開のプログラム (GAMESS) に実装して公開している。第一原理量子化学計算の精度と汎用性を備えた FMO 法を用いて、AIST スーパークラスターで世界最大の 2 万原子を含む系の量子化学的全電子計算に成功した。FMO 法による分子内・分子間相互作用の解析は創薬などに役立つものと期待する。

The fragment molecular orbital method (FMO) delivers the accuracy and generality of ab initio quantum chemistry. It can be applied to chemical reactions, excited states and other complicated problems. Using the method on the AIST Super Cluster, we have been able to perform the world record all electron calculation of a system containing more than 20,000 atoms. To facilitate its application in the field of bioscience, it was implemented in a general quantum chemistry program GAMESS and is being distributed free of charge. The intra- and intermolecular interaction analysis is a promising tool for drug design and other applications.

大規模分子の計算

生体における現象では巨大分子が重要な役割を果たす。Newton運動方程式に基づく力場は計算量が少なく、数百万原子規模でも計算が可能である。他方、量子化学に基づく計算法は高精度かつ汎用性が高いが、規模に伴って計算量が絶望的に増加することがよく知られている。その為、計算機の性能の向上に伴い、100原子程度の低分子の世界では量子化学計算法は殆ど力場を優越したが、大規模分子の世界は力場に支配されているのが現状である。力場の方法では、化学反応などの電子密

度変化を含む現象や励起状態の計算が不可能のみならず、実験に合わせて作成したポテンシャルは一般性に欠け、異なる現象または分子系に適用すると現実合わない結果がよく出ることがこの方法の限界を証明している。

理論の開発

化学的な知識に基づいて、分子系を断片に分割して、部分ごとに計算を行なう方法は従来から多数提案されてきたが、各部分計算では周りの影響が無視され、又は部分間の電子移動などの多体効果が考慮されなかったため、十分な精度が達成できなかった。フラグメント分子軌道法(FMO法)は両者の問題の解決に成功した。周りの影響を取り込むために一二電子積分による静電場を計算し、フラグメントのN量体計算により完璧にそのN体効果を取り込む。通常Nは2であり、静電場が収束するまで一量体の計算を繰り返し、フラグメントを2個ずつ組み合わせて、2量体の計算を行なう。各量体の計算は環境静電場中の第一原理量子化学法で行われ、第一原理の精度と汎用性をそのまま受け継ぐ。我々は、密度汎関数や二次摂動論および多配置自己無撞着場

Dmitri Fedorov ふえどろふ どもとり
d.g.fedorov@aist.go.jp
計算科学研究部門
量子モデリング研究グループ 研究員

来日前、世界中で量子化学計算に用いられている無償公開のGAMESSソフトウェアを開発するアイオワ州立大学のGordon 研で化学博士課程を修了。1999年から東京大学平尾研で相対論とスピン軌道相互作用の理論と計算手法の開発を行った。2002年に産総研に移り、巨大分子のための第一原理の精度を持つ量子化学計算法の開発に挑戦。北浦等によって提案されたFMO法の理論と計算方法とプログラムの開発を主導している。

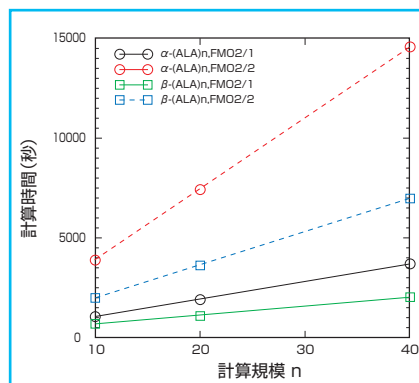


図1 二次摂動論 (MP2) の計算時間は分子規模に比例する

系が大きくなっても計算時間が急激に増えないため、電子相関を含んだ大規模分子の計算が実現 (alanine の多量体、FMO_n/m は n 体展開と m 残基単位分割の略)。

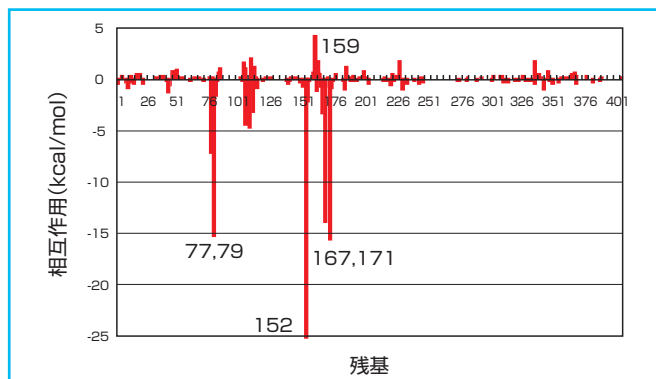


図2 Thymidine Phosphorylaseとリガンド (PDB: 1uuu) の相互作用
主な引力 (第 77,79,152,167,171 残基) と斥力 (第 159 残基) の相互
作用の情報は、リガンドの設計に活用できる。

または結合励起団の波動関数に基づいたFMO法の理論を開発した¹⁾。電子相関を考慮すると、標準法では計算量が分子規模の5乗に比例して増大するが、FMO法を用いると比例程度になる (図1)。なお、グリッド研究センターでもFMO法の拡張が行なわれている^{2), 3)}。

超大規模並列化

FMO法で第一原理に近い精度と汎用性を得るには、大量の部分計算を精密に行う必要があるが、巨大分子に応用するには並列計算が不可欠である。第一原理量子化学計算は、情報交換量が膨大のみならず分担が独立にできないところが多いため、計算の並列化効率が32台程度を超えると圧倒的に落ちることがよく知られている。一方、FMO法では計算がもともと独立な部分に分かれているため、超並列計算機でも高効率を得られる。FastEthernetの低速通信機能による128台のPC clusterでも70~90%の並列化効率を達成した。最近はいAISTスーパークラスターによる超大規模分子のFMO計算を進めている⁴⁾。

相互作用の解析と生体分子への応用

第一原理量子化学計算では分子内の相互作用が隠れてしまい、普段全系の

物性しか得られない。一方、FMO法では、全系の物性とともフラグメント間の相互作用の情報を得られる。タンパク質の場合、アミノ酸残基をフラグメントにすると、残基間または残基とリガンド間の相互作用の解析情報が得られる。例として、5-chloro-6-(1-(2-iminopyrrolidinyl) methyl) uracylのリガンドとthymidine phosphorylaseのタンパク質の解析をあげた(図2)。ここではリガンドとタンパク質の各残基の相互作用のみを描いてある。このリガンドとの結合には、強い引力を持つ5個の残基が重要な役割を果たしていることが一目瞭然である。このような相互作用の定量的情報は、医薬品分子設計などに役立つと期待される。

FMO法では全系の電子密度は周りの影響で変化し、従来の力場や力場量子化学融合法(QM/MM)と違って、電子

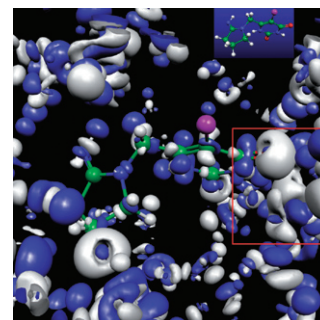


図3 タンパク質によるリガンドの分極

リガンドの電子密度を真空中とタンパク質中で計算し、その差を可視化した。密度の減ったところを青く、増えたところを白く示してある。タンパク質との相互作用により特に二つの酸素の原子 (赤) の辺の分極が大きい(赤色の長方形)。なお、タンパク質の原子は省略してある。

密度移動を含む量子化学効果が全系で考慮される。例として、図3に、相互作用により引き起こされたタンパク質とリガンドの電子分布の変化(分極)を示してある。

タンパク質のような巨大分子について、FMO計算を行うためのデータを作成するのは極めて困難である。このため、Protein Data Bank (PDB) で公開されている実験構造から入力データを自動的に作成するプログラムを開発し、計算結果整理工房とともに公開している⁵⁾。

FMO法の特徴を活かして、AISTスーパークラスターで世界最大規模の全電子計算を行なった。900個のCPUを用い、二万原子系の計算に成功した⁶⁾。科学的結果は未だ取得中であるが、数万原子からなる系の第一原理の精度での計算ができる時代に入ったことを実証した。

関連情報:

- 共同研究者: 北浦和夫、石田豊和 (以上計算科学研究部門)、上林正巳 (生物機能工学研究部門)、池上努 (グリッド研究センター) 及びグリッド研究センターの方々。
- 1) D. G. Fedorov and K. Kitaura, J. Chem. Phys. 123, 134103 (2005) .
- 2) T. Watanabe: AIST Today Vol. 4, No. 11, p. 21 (2004) .
- 3) U. Nagashima: AIST Today Vol. 4, No. 7, p. 16 (2004) .
- 4) AIST Today, Vol. 5, No. 6, p. 50 (2005) .
- 5) <http://staff.aist.go.jp/d.g.fedorov/>
- 6) T. Ikegami, T. Ishida, D. G. Fedorov, K. Kitaura, Y. Inadomi, H. Umeda, M. Yokokawa, S. Sekiguchi, Proc. ACM/IEEE Supercomp. 2005, 印刷中 .