

立教大学学術推進特別重点資金 (立教 S F R)
 プロジェクト研究 (自由プロジェクト研究)
 2006 年度研究【経過・成果】報告書

研究課題	新規な非経験的分子動力学計算手法の開発と生命化学と物質科学への応用			
研究代表者	所属・職名		氏名	
	理学部・助教授		望月 祐志 印	
研究組織	所属大学名等・職名		氏名	
	理学部・化学科・助教授		望月 祐志	
	理学部・化学科・助教授		常盤 広明	
	国立医薬品食品衛生研究所・主任研究官		中野 達也	
	産業技術総合研究所・主任研究員		古明地 勇人	
	アドバンスソフト(株)・研究開発センター長		田中 皓	
	NECソフト(株)・Valway テクノロジーセンター課長		村瀬 匡	
	同社		山下 勝美	
研究期間	2006 年度		～	2007 年度
研究経費	2006 年度		2007 年度	総計
	3,821 千円		3,802 千円	7,623 千円

研究の概要 (200～300 字で記入、図・グラフ等は使用しないこと。)

本研究では、分子の電子状態や化学反応を非経験的に取り扱いつつ、水クラスターやタンパク質などの分子凝集系への適用が可能なフラグメント分子軌道 (FMO) 法を分子動力学 (MD) 法と融合させ、生命化学や物質科学での計算機シミュレーションとしての実用性を先導的に検証することを目的としている。2006 年度は、望月と中野らによる FMO プログラム ABINIT-MP と古明地による MD プログラム PEACH の連携動作を実装した FMO-MD 計算システムの開発、ABINIT-MP での励起状態計算法の整備、また反応座標追跡機能の PEACH への作り込みなどを行った。また、応用計算として水和ホルムアルデヒドの励起スペクトルを完全に非経験的にシミュレーションすることに世界で初めて成功した。また、反応解析についてもメチルジアゾニウムイオンの水中での分解で実証的な結果を得ている。

キーワード (研究内容をよく表しているものを 3 項目以内で記入。)

[フラグメント分子軌道法] [分子動力学計算] [分子凝集系]

研究【経過・成果】の概要 (図・グラフ等は使用しないこと。)

2006年5月の本研究プロジェクトの採択通知後、FMOプログラム ABINIT-MP の高速化、MD プログラム PEACH との連携などの FMO-MD システム構築のための作業に入った。開始から9月末までの項目としては下記のように列挙出来る。

- 基本の Hartree-Fock (HF) レベルでの FMO-HF エネルギー微分計算の高速化：ABINIT-MP 側
 - ⇒ 微分化2電子積分に含まれる d 関数ないし f 関数に関連する積分の高速生成と並列化
 - ⇒ MD 計算の連続性を活かした HF 計算初期値の自動作成
- ABINIT-MP 側とのデータ共有：PEACH 側
 - ⇒ 原子座標、エネルギー、力などのデータセット交換の整備
 - ⇒ 速度向上と時間積分の安定化のための細かな改良
- FMO-MD システムとしてのまとめ上げ：スクリプトの整備
 - ⇒ MD 進行に伴うフラグメント群の“動的定義”の導入
 - ⇒ 長時間の連続計算のための安定性と再起動性の確保

特に、“動的定義”にはついては本質的なシステム構成要素となるので、若干補記しておく。FMO-HF は、各 MD のステップでエネルギー計算と力の計算を行う“全電子計算”であるため、反応解析を意図しない場合、例えば水和されたホルムアルデヒドのような系の MD であっても、局所的な構造の歪みや異常な加熱によって、 $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^-$ のように自発的・突発的な解離によってフラグメントの内訳や数が次々に変わっていくことが有り得る。仮にフラグメントが“静的定義”されていれば、当然ながらエネルギー・力とも不正なものとなり、MD 計算の破綻を招いてしまう。そこで、各 MD ステップで、FMO-HF 計算に入る前に対象分子系の結合状態を全て走査し、結合長情報に基づいてフラグメントを“動的定義”する機能を導入した。実のところ、この機能によって水和ホルムアルデヒドの FMO-MD による長ステップ実行が可能となった。

上記した FMO-MD システムの最初の応用対象が、ホルムアルデヒド分子+128個の水分子から成る液滴クラスターであった。計算では、300K までの昇温過程を 1fs の時間ステップ刻みで、その後 0.5fs 刻みとして 2.6ps までのシミュレーションを FMO-HF/6-31G レベルで行った。MD の温度拘束は Zhang の熱浴法によった。ここで、ステップ辺りの計算時間は、20cores の Xeon クラスターで約 1.5 分、12cores の Pentium-D クラスターで 2 分強であり、MD 実行の総ステップ数として数千を確保することはきわめて容易であった。この事実は、本研究で開発した FMO-MD システムの実用性の高さを示すと共に、リソース (演算 CPU 数) を拡大すればそれに応じてより大規模な系の処理も可能であることを示唆している。

次に、水和ホルムアルデヒドの励起状態の MLFMO-CIS(D) 計算について述べる。CIS(D) 法は、1 電子励起主導の低エネルギーの原子価型励起状態については実験値と比較し得る定量的な励起エネルギーの見積りを与えることが知られており、計算コストは分子系のサイズパラメータとして基底総数 N をとれば N^5 で済むことも魅力である。私たちは並列化された高速の CIS(D) エンジンを開発し、それを ML(多層) FMO の文脈に合わせて ABINIT-MP 内に実装している： *Theor. Chem. Acc.* 117(2007)541 が論文としての報告である。今回の計算では 6-31G*基底を用い、ホルムアルデヒドの最低 1 重項 $n\pi^*$ 励起のエネルギーを、ホルムアルデヒドとその周囲の水を CIS(D) 計算領域とし、ホルムアルデヒドに併せる水の個数については、0, 3, 6, 9 個の設定を 200 個の液滴サンプル構造で 6-31G*基底で計算して評価した。この結果、コストと信頼性のバランスから 6 個の場合を選択した：1 サンプルの計算時間は 20cores の Xeon の上で 10.5 分程である。この設定の下でさらに追加の 200 サンプルを計算 (総計数では 400) して、平均値 4.22eV、分散 0.15eV を持つ Gaussian 的形狀を示す CIS(D) 励起エネルギースペクトル分布を得た。この平均値を、単体のホルムアルデヒドに対して同様に MD と CIS(D) 計算を行って求めた 4.08eV (分散 0.16eV) と比較すれば、水和による高エネルギー側へのシフト (いわゆる青方シフト) は 0.14eV となり、これまで報告されている他の理論計算による報告例とほぼ対応した。

研究【経過・成果】の概要 つづき

ただし、強調しておかなければいけないことは、本研究での青方シフトの見積り値が“完全に非経験的なシミュレーション”によって得られた点である。すなわち、水和ホルムアルデヒド（あるいはアセトン）系のこれまでのシミュレーションでは、構造揺らぎの MD ないしモンテカルロサンプリングが古典的 (MM) パラメーターセットに基づいて行われ、サンプル構造に対する励起状態計算には古典/量子混成 (QM/MM) のハミルトニアンが用いられることが通例で、いかに高精度の電子状態計算法を用いても、MM の部分に“経験的な恣意性”が残るという問題があるのに対し、私たちのアプローチでは一切のパラメーターを含まないため、根本的にこの問題が無い点が革新的であり、世界で初めての研究事例となったことである。詳細は論文報告 *Chem. Phys. Lett.* 437(2007)66 を参考にされたい。

2006 年の 5-9 月期での本研究に関連する成果の論文として、*Chem. Phys. Lett.* 427(2007)159 に報告したモデル内殻ポテンシャル (MCP) を FMO 法に持ち込むことによって可能となった重元素を含む巨大分子系の計算についてふれる。MCP のメリットは重元素で本質的となる相対論効果を簡便性と精度を両立させつつ導入出来ることであり、この論文では 2 価の水銀イオンが 256 個の水で水和された液滴クラスター、ならびに白金のアンミン錯体であるシスプラチンが DNA に結合した系を 980 個の水で水和させたモデル系を MP2 (2nd-order Moeller-Plesset) レベルで相関を導入する FMO-MP2 法により相関密度も含めて計算することに成功している：これも当該分野では世界最大規模の分子軌道計算である。計算結果で特記すべき点は、水銀イオンや白金イオンの電荷状態が露な水和を考慮しないと適切に評価出来ないという確証を示せたことである。私たちは、MCP を使ったエネルギー勾配・力の計算についても作業を始めており、ここ 1 年程度で重元素イオンの水和系の FMO-MD 計算もルーチン的に可能になる見込みである。

MLFMO-CIS(D) 計算の実用性の高さを例示した論文としては、生体ラベルとして重要な赤色蛍光タンパク質である DsRed を扱った *Chem. Phys. Lett.* 433(2007)360 を報告している。この光応答タンパク質は 220 のアミノ酸残基からなり、色素部は Gln66-Tyr67-Gly68 が自己触媒反応して形成され、吸収極大波長 558nm (=2.22eV)、発光極大波長 583nm (=2.13eV) の光学特性を持つ。この計算では、6-31G*基底を使い、色素部に酸化ペプチド結合を経て繋がった Phe65、さらに Ser69 も含めて MLFMO-CIS(D) を適用した。この結果、励起エネルギーとして 2.28eV、発光エネルギーとして 2.21eV が得られ、実験値と極めて良い一致となった。計算時間としては、20cores の Xeon で 5.4 日で済んでいる。実は、6-31G 基底でもほぼ同様の値が算出可能なことも確認しているが、この場合計算時間はわずかに 20 時間ほどである。200 残基を超える巨大タンパク質の非経験的な分子軌道計算が一研究室規模の計算資源上で 1 日弱で実行出来るようになってきていることは、私たちがこの分野において世界で最先端の研究レベルに達していることの証左と言えるだろう。

最後に、10 月以降 2007 年 3 月までの成果について簡単に述べる。応用計算としては、水中のプロトン移動について予備的な計算を行い、水素結合ネットワークを介した“ジャンプ”の様相についての基礎的なデータを得た。また、反応解析については、水和メチルジアゾニウムイオンの自発的な分解反応のシミュレーションを 156 個の水分子を含めて行い、反応の進行を示す複数のトラジェクトリが求められた。この計算結果については、現在詳細な解析を行っている。FMO-MD システムとしては、Blue Moon 拘束力学の実装も進捗上大きな一歩である。Blue Moon は一般には反応座標として“注目する長さ”が取られるが、古明地は 2 つの長さ座標の差分を拘束する拡張版を PEACH の中に実装し、検証として、基礎的な SN_2 反応を取り上げて試行計算を行いつつある。また、水の水素結合ネットワークの記述を改善するための 3 体化 FMO 近似 (FMO3) について、中野が ABINIT-MP で作業を進めており、2007 年度の早い段階で FMO3 による MD 計算が実行出来る予定である。CIS(D) 計算についても、部分再規格化と MP2 の 2 電子演算子に随伴する 1 電子緩和演算子の寄与を取り込んで改良を施した PR-CIS(Ds) 法を望月と田中が創案し、プロトタイププログラムによるベンチマーク計算によって有効性を確認している：論文投稿中。

研究発表 (研究によって得られた研究経過・成果を発表した①～④について、該当するものを記入してください。該当するものが多い場合は主要なものを抜粋してください。)

- ①雑誌論文 (著者名、論文標題、雑誌名、巻号、発行年、ページ)
- ②図書 (著者名、出版社、書名、発行年、総ページ数)
- ③シンポジウム・公開講演会等の開催 (会名、開催日、開催場所)
- ④その他 (学会発表、研究報告書の印刷等)

①

■ T. Ishikawa, Y. Mochizuki*, H. Mori, H. Honda, T. Fujita, S. Amari, Y. Komeiji, H. Tokiwa, S. Tanaka, T. Nakano, K. Tanaka, and E. Miyoshi, "Fragment molecular orbital calculations on large scale systems containing heavy metal atom", *Chem. Phys. Lett.*, 427 (2006) 159-165.

■ Y. Mochizuki*, K. Tanaka, K. Yamashita, T. Ishikawa, T. Nakano, S. Amari, K. Segawa, T. Murase, H. Tokiwa, and M. Sakurai, "Parallelized integral-direct CIS(D) calculations with multilayer fragment molecular orbital scheme", *Theor. Chem. Acc.*, 117 (2007) 541-553.

■ Y. Mochizuki*, T. Nakano, S. Amari, T. Ishikawa, K. Tanaka, M. Sakurai, and S. Tanaka, "Fragment molecular orbital calculations on red fluorescent protein (DsRed)", *Chem. Phys. Lett.*, 433 (2007) 360-367.

■ Y. Mochizuki*, Y. Komeiji, T. Ishikawa, T. Nakano, and H. Yamataka, "A fully quantum mechanical simulation study on the lowest n-pi* state of hydrated formaldehyde", *Chem. Phys. Lett.*, 437 (2007) 66-72.

②

■ T. Nakano*, Y. Mochizuki, K. Fukuzawa, S. Amari and S. Tanaka, "Developments and Applications of ABINIT-MP Software Based on the Fragment Molecular Orbital Method", in '*Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers*', edited by E. B. Starikov, S. Tanaka, and J. P. Lewis, (2006 Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands) 39-52 (14pages).

③

該当無し

④

■ 石川岳志*, 望月祐志, 中野達也, 甘利真司, 森寛敏, 本田宏明, 藤田貴俊, 常盤広明, 田中成典, 古明地勇人, 福澤薫, 田中 皓, 三好永作, "FMO 法への MCP の導入と生体分子系への適用", 「分子構造総合討論会 2006」, 静岡, 2006/9/20-23 (ポスター発表) .

■ 望月祐志*, "フラグメント分子軌道法による生体分子、凝集系の扱い：機能の理解から最適化への1つのアプローチ", 「生体分子における構造・ダイナミクス・機能の最適化問題：電子状態から巨大超分子まで」, 名古屋大学 COE “計算科学フロンティア” 会議, 名古屋大学, 2007/3/29 (招待講演) .