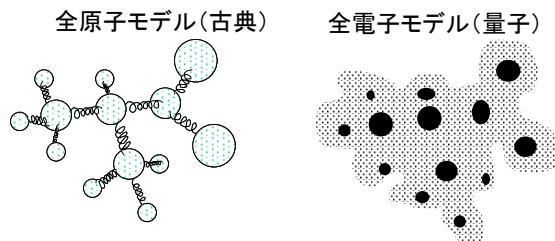


## 1. はじめに

この要旨では、タンパク質、核酸、脂質などの生体高分子化合物の、分子動力学シミュレーション(MD)法等の計算物理化学手法を、概観してみたい。第2節で古典力学に基づく方法、第3節で量子力学に基づく方法についてそれぞれ簡単にまとめ、第4節では特にフラグメント分子軌道法(Fragment Molecular Orbital method、FMO、[1])について、詳述する。

図1 分子モデル



分子計算を行う場合、どのような分子モデルを使うかによって、計算方法が変わる。図1に、代表的な二つのモデルを示す。左は原子までを露に扱った全原子モデルで、分子は、「電荷を持ったゴムまり（原子）がバネで繋がっている」ものとして、記述される。このようなモデルの場合、古典力学に基づいた方法（古典分子動力学法、古典モンテカルロ法など）を使う。だが、図1右のように、原子を電子と原子核にまで分割すると、分子は「原子核の周りを電子雲が取り巻いている」ものとして扱うことになる。この場合、量子力学に基づいた方法（分子軌道法、密度汎関数など）を利用することになる。

以下で、これらの方法について、生体分子計算の現状をまとめてみたい。

## 2. 古典力学に基づく計算方法

ここでは、古典力学に基づく方法のうち、主に古典MDシミュレーションについて、まとめてみる。

現在、国内外の学会で生体分子の古典MDの発表を眺めると、脂質ベシクルの融合過程や、膜タ

ンパク質の中の水やイオンの透過のアニメーションなどを、至るところで見かけることができる。これらは、数万から十数万原子系の、数ナノから数十ナノ秒程度の大規模シミュレーションである。また、MDを専門としない、実験家の発表も数多い。

このように、古典MDは方法やソフトが出揃い、実用期を迎えている。これは、以下に挙げるような、方法の進歩によるところが多い([2]なども参照)。

### 2.1 クーロン力の高速計算法

'90年前後に、クーロン力のカットオフは計算の信頼性を大きく下げる事が指摘され、それに応じて、様々なクーロン力の高速・高精度計算法が提案してきた。生体分子では Particle Mesh Ewald 法が広く使われている。この方法は AMBER、CHARMM、NAMD、GROMACS など、数多くのパッケージソフトに導入されている。

### 2.2 力場パラメータの改良

AMBER、CHARMMなどの力場パラメータは、常に改良され続けている。'90年代半ばに、高精度の分子軌道計算をもとに力場が決めなおされた結果、タンパク質だけでなく、核酸のシミュレーションも広く行われるようになった。また、脂質や糖質の力場も信頼性の高いものが開発されつつある。電荷分極を導入した力場パラメータも試験的に使われはじめている。その一方、力場の精度に対する要求も高くなってきており、たとえば、現行の力場がタンパク質のフォールディングにどの程度適用可能かは、議論の最中である。

### 2.3 超並列マシン向けソフトの開発

'90年代以降、超並列マシンが次々と開発され、また、安価なPCクラスターが研究の現場で使われるようになり、それに応じてソフトの並列化技術も進歩した。古典MDでは、力の計算の並列化手法として「空間分割法」と呼ばれる方法が有効であることが示され、実用化されている。この方法は、計算時間もメモリーもスケーラブルであるため、計算対象が大きくなても、効率よく計算することができる。冒頭で述べたような巨大分子

\*y-komeiji@aist.go.jp

系の MD は、この空間分割法で行われることが多い。ただし、プログラムは複雑になる。

#### 2.4 拡張アンサンブル法

通常の MD や MC 計算は、どうしても、初期構造に結果が依存してしまう。そこで、より広いエネルギー面を探索するために、マルチカノニカル法、 $1/k$  法、ツアリス統計、レプリカ交換法などの方法が開発された。これらは、総称して「拡張アンサンブル法」と呼ばれる。ペプチドのコンフォーメーション探索などに利用されてきたが、次第にタンパク質に適用されつつある。

#### 2.5 Steered MD 法など

AFM など、実験を直接再現するような MD 法として、Steered MD 法が実用化されている。これは、たとえば、タンパク質分子の MD を行う際に、分子を引き伸ばすように外力を掛けて、分子構造の変化を追跡する方法である。Steered MD に限らず、「外力を掛けて、見たい変化を起こす」ようなシミュレーション方法は、今後も必要であろうし、様々な方法が開発されている。

### 3. 量子力学に基づく計算方法

以上で述べたように、古典 MD 法は円熟期を迎えており、しかし、分子の電子状態変化が絡む現象は古典力学では原理的に解析できないため、量子力学に基づいた方法が必要となる。

一口に量子力学に基づいた方法といっても、あまりにも数多くの方法があり、分類はむずかしい。生体分子の量子計算は、未開拓の領域が多い。特に、生体分子全体の電子状態を量子的に扱う方法はまだテスト段階である。それでも、量子計算と古典力場計算を組み合わせた QM/MM 法は、実用段階に入っている。いずれにせよ、量子力学に基づく計算は古典力学に比べて桁違いに高価であるから、それに見合うだけの情報を引き出す必要がある。

#### 3.1 全電子計算

図 1 右のように、生体分子の全電子を量子力学に扱う分子計算は、多大な計算資源を利用するため、非常に難しい。だが、’90 年代末頃から、非経験的分子軌道法や密度汎関数法による全電子計算が報告されるようになってきた[3]。また、材料物性の分野では広く用いられている Car-Parrinello MD (CPMD) も、反応系の一部だけを切り出してシミュレーションするような形で、生体分子に応用されている[4]。

だが、一般的には、低分子化合物で成功した手法やソフトをそのまま生体高分子に適用しても、計算時間やメモリー量がボトルネックになってしま

限界が目に見えている。そこで、生体高分子の全電子計算用に、高速アルゴリズムが開発されるようになった。全電子計算はまだ試行錯誤段階だが、応用計算も報告されるようになってきており、第 4 節では、そのような全電子計算法の一つの FMO 法について、詳述する。

#### 3.2 QM/MM 法

分子の一部分だけ量子力学で扱い、残りは古典力学で扱うような計算方法を QM/MM 法と呼ぶ。図 1 左右二つの分子モデルの中間にあたる。ただし、量子計算をどういう方法で行うかはさまざまで、半経験的分子軌道法、非経験的分子軌道法、密度汎関数法 (CPMD を含む) などが利用される。

方法論的にはまだ問題があるものの、QM/MM 法は広く使われている。計算機資源が限られている状況の中で、酵素を計算する場合、「反応中心は量子で、残りは古典で」計算するのが、自然な発想だからであろう。現在までに報告されている生体分子、特に酵素の電子状態計算の大半は、QM/MM 法だと思ってよい。

### 4. フラグメント分子軌道法

前節で、量子力学に基づいた方法について概説した。第 4 節では、その中の FMO 法について、詳しく解説したい。

分子軌道法は、量子力学的方法の一つで、低分子化合物の電子状態、物性、構造の計算などで大きな成果を挙げてきた。だが、この方法は、計算時間やメモリー使用量が莫大な上、並列化が難しい。そのため、生体分子への応用は、先駆的な研究は出ているものの[3]、その数が限られていた。

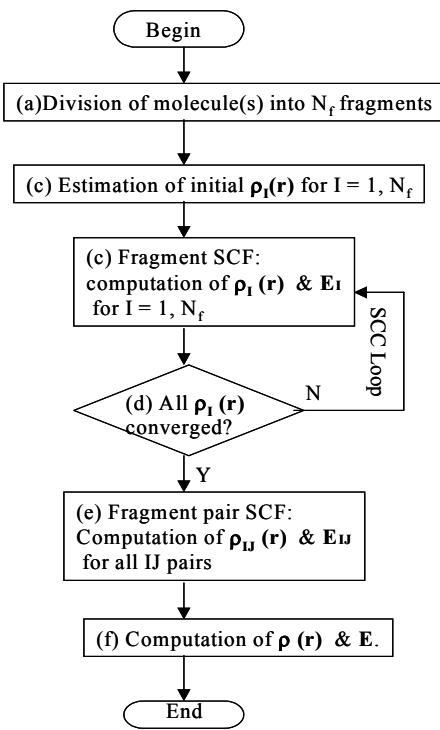
しかし、FMO 法の出現により、生体高分子を丸ごと分子軌道法で扱うことが可能になった[1, 5]。

FMO 法は、分子軌道法の近似法である。「フラグメント」 MO 法の名前の通り、分子をフラグメントに分割して計算を行う。ただし、フラグメントに分けてはいるものの、フラグメント間相互作用を計算することで、多体効果を効果的に取り込んでいる。その結果、通常の分子軌道法と同等の精度を得ることができる。しかも、分子系の大きさを  $N$  とすると、通常の分子軌道法では  $O(N^{2-4})$  の計算時間が掛かるが、FMO 法ではそれを  $O(N^{1-2})$  に落とすことができる。また、並列化計算にも向いている[6]。

#### 4.1 FMO 法のアルゴリズム

FMO 法のアルゴリズムを、Hartree-Fock (HF) レベルの計算について、フローチャートで示す（図 2）。

図2 FMO法のアルゴリズム



まず、(a) 計算対象の分子、または分子集合体を  $N_f$  個のフラグメントに分割する。次に、(b)すべてのフラグメントに対し、初期電子密度  $\rho_I(r)$  を、拡張ヒュッケル法などの低精度の分子軌道計算により推定し、それを基に、(c)各フラグメントについて、Self-consistent-field(SCF)計算を行い、電子密度  $\rho_I(r)$  とフラグメントのエネルギー  $E_I$  を求める。一通り終わったところで (d) Self-Consistent Charge (SCC) ループが収束したかどうか判定する。ここで、SCC ループとは、全フラグメントの電子密度  $\rho_I(r)$  が、相互に変化しなくなるまで繰り返されるループである。SCC が終われば、 $\rho_I(r)$  と  $E_I$  が求まるので、これらを、以降の計算に用いる。(e) フラグメント対について、SCF 計算を行い、電子密度  $\rho_{IJ}(r)$  とエネルギー  $E_{IJ}$  を求める。(f) 以上で求めた、 $\rho_I(r)$ 、 $\rho_{IJ}(r)$ 、 $E_I$ 、 $E_{IJ}$  を用いて、最終的な電子密度  $\rho(r)$  と全系のエネルギー  $E$  を、以下の式で計算し、FMO 計算を終わる。

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{I>J} \rho_{IJ}(\mathbf{r}) - (N_f - 2) \sum_I \rho_I(\mathbf{r}) \quad (1)$$

$$E = \sum_{I>J} E_{IJ} - (N_f - 2) \sum_I E_I \quad (2)$$

上記の手順のうち、(c) と (e) の SCF 計算は、通常の分子軌道計算とほぼ同様である。違いは、フラグメント外からの静電ポテンシャルを含める

ことだけである。また、SCF 計算は、フラグメント、およびフラグメント対毎に独立して行うことができるため、並列化に適している。

以上、FMO 法のアルゴリズムを紹介した。FMO 法の速度や計算精度、並列化効率は、利用する基底関数、対象分子の性質やコンフォーメーションなどに依存する。詳しいベンチマークは、[6-8] を参照。

#### 4.2 FMO 法の拡張

図2のアルゴリズムは、FMO 法の基本であるが、その後、さまざまな方向に拡張されている。

FMO 法の精度を上げるためにいくつかの改良版が出ている。まず、フラグメント二体 (dimer) まではなく、フラグメント三体まで考慮する計算も可能になった (FMO3, [9])。FMO3 は、通常の計算(FMO2)に比べて、多体効果をより高精度で取り入れることができる。また、電子相関を考慮するために、MP2 も導入されている[10,11]。さらに、HF だけではなく、密度汎関数法でも、同様のスキームで計算できることも示された[12,13]。

一方、FMO 法の結果から情報を引き出す技術も開発されている。FMO のようにフラグメント分割した場合でも、分子全体の分子軌道を構築できる方法が開発されている[14]。また、FMO 法の結果を用いて、フラグメント間相互作用を計算することもできる (Kitaura ら、準備中)。

さらに、FMO 法はエネルギー極小化計算や MD にも応用されている。FMO 法により、原子核に関するエネルギー勾配、すなわち力を計算することができる。その力を用いて、原子核を動かせば、エネルギー極小化計算[15]や MD 計算を行うことができる[16, 17]。特に後者は FMO-MD 法と呼び、非経験的（第一原理）分子動力学シミュレーション法の一種である。

#### 4.4 FMO 法用ソフトウェア

FMO 法は、いくつかのソフトウェアに導入されている。それらのうち、現時点で公開中のものを紹介する。

##### (1) ABINIT-MP ver. 20021029 [5,7]

通常の分子軌道計算および FMO 計算。

<http://moldb.nihs.go.jp/abinitmp/>

##### (2) ABINIT-MP ver. 2.0 β

(1)の最新バージョン。機能が追加されている他、GUI も付いている。

<http://www.fsis.iis.u-tokyo.ac.jp/result/software/>

##### (3) GAMESS [8, 18]

分子軌道計算および FMO 計算。基底関数をはじめ、様々なオプションを選択できる。

<http://www.msg.ameslab.gov/GAMESS/>

##### (4) PEACH with ABINIT-MP [17]

生体分子シミュレーションソフト PEACH に(1)

の ABINIT-MP を取り込んだソフト。FMO-MD 計算が可能。

<http://staff.aist.go.jp/y-komeiji/>

#### 4.5 FMO 法の応用と課題

以上で述べたように、FMO 法は方法とソフトが整備されつつある。一方、実際の応用計算であるが、幾つかの生体分子に関するエネルギー計算が進行中である。

現時点では論文が出版されているのは、エストロゲン受容体タンパク質の研究である[19, 20]。この研究では、エストロゲン受容体とそのリガンドとの結合エネルギーを、様々なリガンド分子に対して FMO 計算を行い、実験的に得られている結合活性と比較した。その結果、計算値と実験値の間に良い相関が得られた。これは、非経験的 MO 法を、タンパク質-リガンド相互作用解析に本格的に適用した例であり、薬剤設計などへの展開を期待させるものである。

それ以外に、まだ準備段階ではあるが、リゾチームやフェロモン結合タンパク質の最適化計算やリガンド結合計算なども進行中である。

ただし、FMO 法を用いて生体分子計算を展開するには、改良すべき点が多くある。例えば、先のエストロゲン受容体の計算では、溶媒効果やエントロピー効果が採り入れられていないため、実験的な結合活性（自由エネルギー変化）と計算値が直接対応するわけではない。計算手法の改良が必要である。また、全電子計算はどうしても計算時間が掛かるから、QM/MM 法と FMO 法を組み合わせて利用する必要があろう。一方、FMO-MD によるシミュレーションを大規模に展開するためには、エネルギーだけでなくエネルギー勾配（力）の計算の高速化が必要である。

これらの課題については、ほぼ解決の目処が立っているため、数年後までには、FMO を用いた応用計算を広く展開できると考えている。

### 5.まとめ

以上、生体分子の分子計算について、現状をまとめてみた。古典的な方法は成熟しつつあり応用範囲が広がっていること、一方、量子的な方法は未開拓の部分が多いこと、その中で、FMO 法は有力な方法の一つであろうことを述べた。

近い将来、ユーザーが目的と対象に応じて、古典的な方法や量子的な方法を自由自在に駆使して分子計算できる環境が整うことが期待できる。

謝辞：共同研究者ならびに研究協力者の皆様に感謝いたします。国立衛研・中野達也博士、アドバンスソフト・望月祐志博士、みづほ情報総研・

福澤薰博士、神戸大：田中成典教授、産総研：北浦和夫教授、上林正巳主任研究員、ドミトリー・フェドロフ博士、稻富雄一博士、根本直博士、上野豊博士、都築誠二博士、内丸忠文博士、石田豊和博士。

### 文献

- [1] Kitaura, K., Ikeo, E., Asada, T. Nakano, T., Uebayasi, M. (1999). *Chem. Phys. Lett.* **313**, 701.
- [2] 岡崎、岡本編「生体系のコンピュータシミュレーション」(2002) 化学同人.
- [3] Van Alsenoy, C., Ching-Hsing, Y., Peeters,, A. Martin, J. M. L., Schäfer, L. (1998) *J. Phys. Chem. A* **102**, 2246.
- [4] Boero, M., Terakura, K., Tateno, M. (2002) *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 8949.
- [5] Nakano, T., Kaminuma, T., Sato, T. Akiyama, Y. Uebayasi, M., Kitaura, K. (2000). *Chem. Phys. Lett.* **318**, 614.
- [6] 古明地勇人、中野達也、北浦和夫 (2004) 生物物理 **44**, 180.
- [7] Nakano, T., Kaminuma T., Sato, T., Fukuzawa, K., Akiyama, Y., Uebayasi, M., Kitaura, K. (2002). *Chem. Phys. Lett.* **351**, 475.
- [8] Fedorov, D. G., Olson, R., M., Kitaura, K., Gordon, M. S., Koseki, S. (2004). *J. Comput. Chem.* **25**, 872.
- [9] Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2004). *J. Chem. Phys.* **120**, 6832.
- [10] Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2004). *J. Chem. Phys.* **121**, 2483.
- [11] Mochizuki, Y., Koikegami, S., Nakano, T., Amari, S., Kitaura, K. (2004) *Chem. Phys. Lett.* **396**, 473.
- [12] Sugiki, S., Kurita, N., Sengoku, Y., Sekino H. (2003) *Chem. Phys. Lett.* **382**, 611.
- [13] Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2004). *Chem. Phys. Lett.* **389**, 129.
- [14] Inadomi, Y., Nakano, T., Kitaura, K., Nagashima, U., *Chem. Phys. Lett.* **364**, 139.
- [15] Kitaura, K., Sugiki, S., Nakano, T., Komeiji, Y., Uebayasi, M. (2001) *Chem. Phys. Lett.* **336**, 163.
- [16] Komeiji, Y., Nakano, T., Fukuzawa, K., Ueno, Y., Inadomi, Y., Nemoto, T., Uebayasi, M., Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2003). *Chem. Phys. Lett.* **372**, 342.
- [17] Komeiji, Y., Inadomi, Y., Nakano, T. (2004) *Comput. Biol. Chem.* **2**, 155.
- [18] Schmidt, M. W., Baldridge, K. K., Boatz, J. A., Elbert, S. T., Gordon, M. S., Jensen, J. H., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K. A., Su, S. J., Windus, T. L., Dupuis, M., Montgomery, J. A. (1993) *J. Comput. Chem.* **14**, 1347.
- [19] Fukuzawa, K., Kitaura, K., Nakata, K., Kaminuma, T., Nakano, T. (2003) *Pure Appl. Chem.* **75**, 2405.
- [20] Fukuzawa, K., Kitaura, K., Uebayasi M., Nakata, K., Kaminuma, T., Nakano, T. (2004) *J. Comput. Chem.*, in press.