

ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	3. 計算化学
中項目	3-1. シミュレーション
小項目	3-1-5. フラグメント分子軌道法

概要（200字以内）

近年、生体高分子（タンパク質、核酸等）の電子状態計算は、方法論・計算プログラム・計算機の進歩が相まって急速に進展しており、今後5年以内に、溶媒効果とダイナミクスを考慮した生体高分子系の電子状態計算がルーチン化され、系全体を考慮した、酵素反応・励起状態・電子移動等のシミュレーションが実用的になると考えられる。10年後には電子状態計算に基づいた自由エネルギー変化の予測が可能となり、創薬等のための分子設計のツールとして必須となっていると予想される。

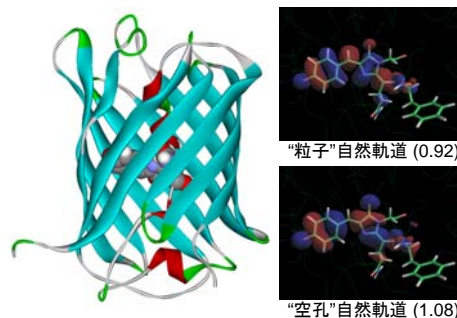


図 タンパク質全体を考慮した電子状態計算例。DsRed (PDB ID: 1ZG0, 220 残基) の MLFMO-CIS(D) 法による励起状態計算。

現状と最前線

非経験的分子軌道(ab initio MO)法や密度汎関数(DFT)法は、低分子化合物の電子状態、物性、構造の計算などに大きな成果を上げてきた。しかしながら、これらの方法は計算時間やメモリ使用量が莫大なうえ並列化が難しいため、生体高分子（タンパク質、核酸等）への応用は、2001年頃までは、Challacombe-Sweglerの $O(N)$ 法によるP53の計算、佐藤・柏木らによるcytochrome *c*の計算、高田らによるprotein kinase Cの計算など、先駆的な研究は出ているものの、その数が限られていた。今世紀に入ると、生体高分子の電子状態計算は、方法論・計算プログラム・計算機の進歩が相まって急速に進展し、国内外の研究者により精力的に研究が進められている。

特に領域分割法の系列では、諸熊らによるONIOM法が急速に普及している。また、本稿で主に取り上げる、北浦らにより提唱されたフラグメント分子軌道(FMO)法は、「フラグメント」MO法の名前の通り、系をフラグメントに分割し、フラグメントのモノマー、ダイマー、・・・の計算から系全体を計算する方法である。フラグメントに分けてはいるものの、多体効果を効果的に取り込んでいることが理論的にも数値的に示されており、通常のab initio MO法と同等の結果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Hartree-Fock(HF)法では $O(N^4)$ の計算時間がかかるが、FMO法ではそれを $O(N^2)$ に落とすことができる。また、電子相関についても、近接しているフラグメントについてのみ考慮することで、post-HF法の

計算コストを実質的に $O(N)$ に減らすことができる。さらに、フラグメントに分けて計算するため、並列計算にも適している。

FMO 法の実装としては、産業技術総合研究所の Fedorov らによる GAMESS 版、豊橋技術科学大学の関野らによる NWChem への組み込み、現在文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発プログラム「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発 (RSS21)」プロジェクト及び JST CREST「フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発」プロジェクトを中心に開発が進められている ABINIT-MP などがある。池上らは GAMESS/FMO を使い、AIST スーパークラスタの dual Opteron 2GHz × 300 ノード (600 プロセッサ) を使用し、光合成反応中心の膜タンパク質 (20,581 原子) の FMO-HF/6-31G* 計算を 72.5 時間で行った。ABINIT-MP については、中野らが地球シミュレータ 128 ノード (1024 プロセッサ) を使用し、アセチルコリンエステラーゼ-アリセプト複合体 (8,409 原子) の FMO-MP2/6-31G 計算を 3.0 時間で行った。また望月らにより開発された MLFMO-CIS(D) 法による DsRed (GFP 類縁タンパク質, 3,553 原子) の励起エネルギーは 2.30eV、発光エネルギーは 2.21eV で、実験による極大値 2.22eV と 2.13eV とそれぞれよく一致しており、計算時間についても dual-core Xeon 2.8GHz 20 コアの PC クラスタで 20.2 時間、地球シミュレータ 128 ノードで 34.5 分と高速である (図 参照)。このように、生体高分子の電子状態計算は、特別なことではなくなりつつあり、この傾向は、現在開発が進められている「次世代スーパーコンピュータ」によりさらに加速されると考えられる。

生体高分子電子状態計算の今後の発展には、溶媒効果とダイナミクスを計算に取り入れることが必須と考えられる。溶媒効果に関しては、NAREGI プロジェクトにおける GRID 技術を用いた平田らの RISM 法と GAMESS/FMO の連携や、Fedorov らによる FMO 法への PCM 法の組み込みが行われている。最近の傾向として、explicit water を考慮した MD (古典 MD (MM-MD), QM/MM-MD, AIMD (QM-MD)) シミュレーションを行い、得られたトラジェクトリからサンプリングした構造 (数 100~1,000 点) で電子状態計算を行う手法が注目されており、発展が期待される。

E. B. Starikov, J. P. Lewis and S. Tanaka Eds., Modern methods for theoretical physical chemistry of biopolymers, Elsevier, Amsterdam, 2006.

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

電子状態を露に考慮した水を配置した溶媒効果

生体高分子系の電子状態計算に基づいた MD (AIMD) による酵素反応・励起状態・電子移動等のシミュレーション (物性値計算、粗視化 MD を含む)

- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

電子状態計算に基づいた自由エネルギー変化の予測

粗視化 AIMD に基づいた長時間 MD シミュレーション (タンパク質のフォールディング等)

キーワード

- ・ 生体高分子、タンパク質、核酸、電子状態計算、フラグメント分子軌道 (FMO) 法

(執筆者: 中野 達也)