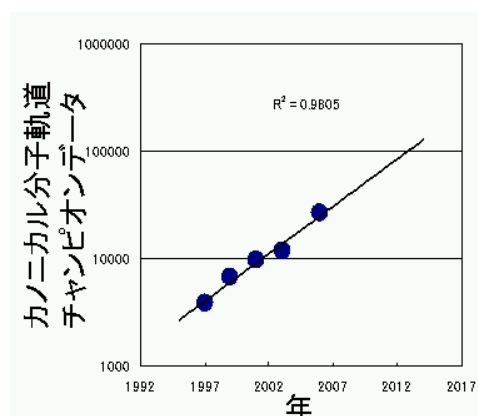


ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	3. 計算化学
中項目	3-1. シミュレーション
小項目	3-1-11. タンパク質高精度計算

#### 概要（200字以内）

この10年、タンパク質のカノニカル分子軌道計算が達成されるとともに、順調にその計算サイズを増しており、5年後には倍精度計算の限界に達成する勢いである。一方、標準サイズのタンパク質の1点基底状態計算は、5年後には秒単位に、10年後にはミリ秒を下回ると予想される。いよいよ、本格的にタンパク質の電子移動や酵素反応を追跡できるようになる。これらの応用から、健康問題、エネルギー問題、環境問題への様々な貢献が期待できる。



大規模カノニカル分子軌道計算の推移

#### 現状と最前線

この10年、タンパク質全構造を考慮に入れた量子化学計算が達成され、ソフトウェア、ハードウェア両者の進歩により、規模・機能ともにさらに拡大する傾向にある。その最終的な目的はタンパク質反応の定量的な解析である。タンパク質の計算手法として、QM/MM法やフラグメント切り分けなどの分割法も精力的に開発されているが、反応を記述する空間は1つの量子領域として取り扱うことになるため、本レポートではカノニカル分子軌道計算が達成できるサイズを指標として現状を報告し、将来を予測する。

図(Table of Contents)は大規模カノニカル分子軌道計算の推移である。年々分子軌道のサイズは指数的に増加しており、現在は3万軌道(300残基)の基底状態計算が達成されている。このグラフの外挿からは、2013年には10万軌道の計算が達成できると予測されるが、これはまず確実なラインであり、国プロによる次世代スパコンの開発を考慮に入れれば、達成は数年早まるものと推測できる。これにより、タンパク質立体構造データ(PDB)に登録されているタンパク質のほぼ全部が解ける時代が来ること、と同時に全ての軌道を求める計算では倍精度の限界に到達することも示している。一般化学分子における分子軌道計算の歴史に鑑みても、タンパク質1点の基底状態計算から、いよいよ本格的な励起状態計算、複数座標計算、タンパク質複合体相互作用解析といった実用的な応用計算へと志向することは必然であり、すでに分割法による取り扱いでは先駆的な研究が報告されつつある。

タンパク質分子は 310K ほどの温度で溶媒分子の影響を受けながら基質や他の高分子と反応する。様々なイオンがタンパク質分子に近づき会合や解離をする変化に富んだ環境の中で、それぞれのタンパク質はある状態から別の状態へ遷移する。その変化がまた別のタンパク質分子の変化を引き起こす。タンパク質の性質を明らかにするためには、これらの条件が十分に考慮された上で、タンパク質分子の動きと反応を適切に扱えなければならない。

今後 10 年ハードウェアにはムーアの法則が成り立ち、ソフトウェアには 10 年で 10 倍程度高速化される技術革新があると仮定すると、10 年度には 1CPU あたり 1000 倍の高速化が見込める。しかも数万～数十万コアからなる超並列計算機がトレンドであり、それに伴いプログラムの並列化効率も変化しないものとするれば、これによってもさらに 100～1000 倍の高速化が見込める。これまでの計算を基準にしてタンパク質カノニカル量子化学計算の計算時間を予測すると、標準サイズの 300 残基タンパク質の 1 点基底状態計算は、5 年後には秒単位に、10 年後にはミリ秒を下回る。1 構造の計算がこのくらいの時間でできるようになれば、タンパク質全体の励起状態や運動を十分追跡できるようになる。

タンパク質分子の解析において自由エネルギー計算および大域的構造最適化も重要な課題である。系を特徴付けるエントロピーや自由エネルギーなどの熱力学量と微視的状态とは統計力学により結び付けられている。全ての状態を扱うことはいくら計算機が速くなっても不可能であるが、ほとんどの状態はエネルギーが高く出現確率の低いものばかりであることを利用して、タンパク質の第一原理による自由エネルギー計算も十分実現可能となるだろう。

電子移動シミュレーションと媒介物質の研究から、太陽電池、光センサー、非線形光学材料の設計などヘフィードバックされるだけでなく、赤潮を構成する藻から効果的に電気のエネルギーを奪って超伝導エネルギー貯蔵装置に電力を備蓄するといった、エネルギー問題に貢献しつつ赤潮被害を防ぐような国プロも絵空事ではない。

化学反応シミュレーションからは、基質特異性や反応性の制御からすでに予言されているオーダーメイド創薬が、生体触媒を改変利用したクリーンで効率の良い工業触媒(例えば工業的に重要なアルキレン基の酸化反応やエタノール醗酵)への応用から環境問題に貢献できる。

#### 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
  - ・ 倍精度限界大規模カノニカル分子軌道計算
  - ・ タンパク質電子移動・全体構造局所最適化、配位子との相互作用解析
- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
  - ・ タンパク質化学反応・自由エネルギー・大域的構造最適化、複合体相互作用解析
  - ・ ほぼ全ての PDB を網羅した電子状態データベースの整備

#### キーワード

カノニカル分子軌道法, タンパク質, 励起状態, 電子移動, 化学反応

(執筆: 佐藤 文俊 )