

# 生体分子機能発現機構解析の為の QM/MM 分子動力学計算プログラムの開発

発表者氏名, 重田育照, 萩原陽介, J.-Y. Kang, 館野賢

所属名, 筑波大学大学院数理物質科学研究科

メールアドレス, shigeta@comas.frsc.tsukuba.ac.jp

**概要:** QM/MM 法に基づく分子動力学法を Gamess と Amber を組み合わせる事で実装し、並列効率の良いシステムを構築した。テスト計算として、水のクラスター、Heme タンパクに適用し、その有効性を検証した。

## 1 はじめに

生体物質が有する精密かつ精巧な三次元立体構造とその機能とは、どの様な機構によって成立しているのか? これを量子力学に基づく第一原理計算手法によって明らかにする試みは、物理・化学・生物分野を包含する学際的かつ最先端の研究課題である。本研究では、数万原子から構成される巨大な生体分子系に対して、現実の系と同様に量子論に基づき、リアルにシミュレートすることにより、生体内触媒反応の機構を理論的に詳細に解析する手法を確立することを目標とする。

そのためには、大規模な生体高分子系に対して長時間の分子動力学計算を実行することが必要となるが、その全系を量子論で取り扱う事は非常に困難であり、一般には非現実的なほど多大な計算時間と計算リソースを必要とする。そこで本研究では、マルチフィジックス手法の一つである Hybrid Quantum Mechanical/ Molecular Mechanics (QM/MM)法を採用する[1]。

Hybrid QM/MM 法は、巨大な凝集分子系を量子力学的に取り扱う比較的小さな部分系(QM)と古典的力場によって取り扱う大きな部分系(MM)とに分け、これらの性質の異なる2つの手法を統合したシミュレーション法である。これを元にさらに分子動力学計算をジョイントさせる解析法は、化学結合を扱う第一原理計算と分子集合体の構造ゆらぎを扱う長所(分子動力学計算)とをあわせ持ち、化学反応を伴う生体内物質の解析に有効な方法といえる。特に、我々のターゲットのひとつであるシトクロム c 酸化酵素に見られるような、通常の古典力場では取り扱う事の出来ない系(強相関係であるヘムや遷移金属イオンなどを含む)で威力を発揮する。

本研究では、汎用プログラムである Gamess と Amber を基礎にした新しいプログラムの開発と Heme タンパク質への応用を行った。

## 2 理論とシステムの概要

QM/MM 法では、全エネルギーは3つの項に分割される。

$$E = E_{QM} + E_{MM} + E_{QM/MM}$$

ここで、第一項は QM 部分系のエネルギー、第二項は MM 分子の部分系のエネルギー、第三項目が2つの領域間の相互作用エネルギーを表す。系のエネルギーを決定するためには、QM 部分系の固有関数を決定しなければならないが、その Schrödinger 方程式は、1粒子 Kohn-Sham(KS)方程式として解かれるものと仮定し、

$$\left(\hat{f}_{QM} + \hat{V}_{QM/MM}\right)\phi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i\phi_i(\mathbf{r})$$

によって与えられる。 $\hat{f}_{QM}$  は QM 部分系の KS ハミルトニアンであり、 $\hat{V}_{QM/MM}$  は MM 部分系からの寄与(静電相互作用)である。このように、MM 部分系からの静電相互作用を含む計算を hybrid QM/MM と呼ぶ。このようにして、一旦固有関数が求めれば、その核座標微分である QM/MM 分子動力学法は、得られた全エネルギーをポテンシャルとする古典力学を解く方法となる。一般に、QM 計算と MM 計算では、前者が多大な計算時間を要するため、QM 計算の効率化が必須である。本研究では、並列計算が組み込まれている第一原理計算プログラムである Gamess[2]と、きわめて並列計算効率の高い分子動力学プログラムである Amber を結合し、Unix シェルにて両者のプログラムをコントロールする。すなわち、原子に働く力はそれぞれのプログラムより計算し、その後足

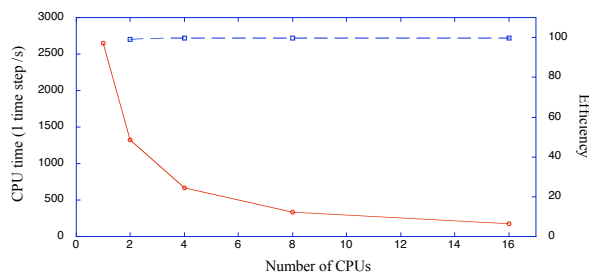


図1 水分子クラスター計算における Efficiency

し合わせて、積分1ステップを進める方法を採用した。

### 3 計算と課題

テスト計算として、水分子クラスターを採用した。基底関数は6-31G、QM計算は密度汎関数法(DFT)を用いて、交換相関汎関数はB3LYP法を用いた。水分子に対する分子力学のパラメータはTIP3Pを用いた。QM領域の水は23分子、MM領域の水は1,577分子(トータル1,600分子)である。以下では、計算効率などに関するベンチマーク結果のみを示す。なお、用いたコンピュータは、SGI-Altix3700(1.65GHz)であり、1-cpuから16-cpuまでの結果を示した。Efficiencyは、

$$\text{Efficiency} = \frac{N_{cpu} \times T_{cpu}}{T_{1cpu}}$$

と定義し、その値を実際に計測した。

図1に見られるように、水分子のクラスター系ではほぼ100%の並列計算効率を得られた。これは、計算に費やす時間のほとんどが2電子積分の計算であり、KS方程式の自己無撞着(SCF)計算では比較的通信量が少ないためである。良く知られているように、Gauss型関数に基づく第一原理計算では並列性が高いことがわかる。ただし、この結果は水分子クラスターのような、電子状態が簡単な系でのみに成り立つ。

次に、図2に示されるようなHemeタンパク質(PDB ID: 2I8F)を計算した。この系の電子状態は開殻構造であり、そのスピン状態は5重項となる。QM領域の原子数は79原子、MM領域の原子数は8,502原子である。基底関数は6-31G、交換相関汎関数はDFT-BLYP法を用いた。タンパク質に対する力場パラメータはff99を用いた。この場合も、2電子積分の計算は非常に効率のよいことが明らかになった(部分的なEfficiency 98%)。しかしSCF計算における繰り返し回数が非常に多く、そのためEfficiencyが落ちてしまう

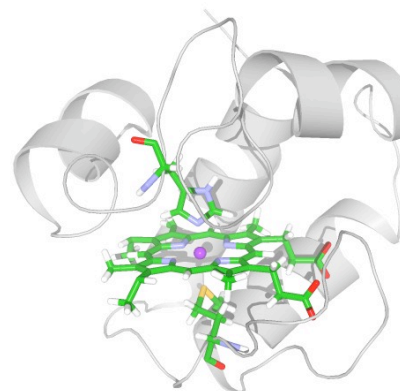


図2 Heme タンパクの構造 (PDBID:2I8F)

ことも明らかになった。そこで今後は、どのようにして効率よく最適なSCF解を得るかの課題に挑戦する予定である。

この系では、8-cpuを用いたSCF計算の1回あたりにつき13分程度の時間を要する。生物機能の解析の為には、少なくとも数10-psのダイナミクスを行う必要があり、より多くのcpuを用いた計算を試行することが望まれる。

### 4 まとめ

本研究では、生体内分子機能発現機構の解析を目標にQM/MM分子動力学法を開発した。テスト計算として水分子クラスターに適用した所、極めて高い並列効率(~100%)を得た。現在、80原子程度のQM領域を持つHemeタンパク質に対して適用し、その生物機能の発現機構を解析している。今後は、SCF計算の高速化と、PDB構造からの入力データセットの自動生成など、現在人が手動でチェックしている点を改良し、現実の生体分子に対する高効率な機能解析システムへと開発して行く方針である。

### 参考文献

- [1] J. Gao, M. Thompson, 「Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Methods」、American Chemical Society, Washington, DC, 1998
- [2] M.W. Schmidt, K.K. Baldrige, J.A. Boatz, S.T. Elbert, M.S. Gordon, J.J. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K.A. Nguyen, S. Su, T.L. Windus, M. Dupuis, J.A. Montgomery, 「General atomic and molecular electronic structure system」、J. Comput. Chem, 14, 1347-1363, 1993