

## 1C01

### フラグメント分子軌道法における大規模 Post-HF 計算

(立教大<sup>1</sup>、JST-CREST<sup>2</sup>、東大生産研<sup>3</sup>、国立衛生研<sup>4</sup>、アドバンスソフト<sup>5</sup>、九州大院<sup>6</sup>、産総研<sup>7</sup>、NECソフト<sup>8</sup>、みずほ情報総研<sup>9</sup>、東工大院<sup>10</sup>、神戸大院<sup>11</sup>) 望月祐志<sup>1,2,3</sup>、中野達也<sup>2,4</sup>、田中皓<sup>3,5</sup>、石川岳志<sup>1,2</sup>、三好永作<sup>2,6</sup>、古明地勇人<sup>2,7</sup>、山下勝美<sup>8</sup>、村瀬匡<sup>8</sup>、甘利真司<sup>3</sup>、福澤薫<sup>2,9</sup>、櫻井実<sup>10</sup>、田中成典<sup>2,11</sup>

**【序】** 北浦ら[1]によって提案されたフラグメント分子軌道(FMO)法は、タンパク質や水和凝集系といった巨大分子を量子論的なフレームワークで実用時間内に扱うことの出来る手法の一つである。同時に、アミノ酸残基とリガンドとの相互作用といった計算対象内部の詳細な化学的情報が得られる解析ツールとしての魅力も備えている。FMO 計算が利用出来る公開プログラムとしては、Fedorov ら[2]によって拡張・整備されてきた GAMESS、私たちが 100%自主開発している ABINIT-MP[3]がある。この講演では、ABINIT-MP をプラットフォームにして実装された Post-HF 計算について、定式化・計算アルゴリズムと実証的な応用事例を紹介する。

**【FMO-MP2】** MP2 摂動論は相関法の基本であり、計算コストの  $N^5$  性と大きさ無矛盾性の好ましい特徴を持っている。私たちは、エネルギーだけでなく 2 次の密度行列も計算可能な積分直接使用型の並列化 MP2 エンジン ABINIT-MP に実装[4,5]し、女性ホルモン受容体の系統的な FMO-MP2 計算[6]などに用い、水素結合とファンデルワールス相互作用の重要性を明らかにしてきた。また、モデル内殻ポテンシャル(MCP)を援用して 980 個の水で水和されたシスプラチン - DNA の複合体の計算[7]を行い、水和によって Pt 周りの電子状態が顕著に変化することを示した。

国内スーパーコンピュータの代表とも言える地球シミュレータでの利用については、HF 段階を含めてベクトル化の対応を済ませており、532 残基のアセチルコリンエステラーゼと某薬剤分子の複合体の FMO-MP2/6-31G 計算(原子数: 8,409、基底総数: 46,831)を 128 ノード(=1,024 プロセッサ)を使って 3.0 時間で処理することに成功している。一方、HIV プロテアーゼ - ロピナビル複合体の FMO-MP2/6-31G\*計算(原子数: 3,131、基底総数: 26,015)は 20 コアの Xeon(2.8GHz クロック、2GB/コア)クラスターという“個人研究室レベルの資源”を使って 62.2 時間で行える。こうした好タイミングは、FMO-MP2 計算の実問題への適用性の高さを示していると言える。

創薬支援の文脈では、残基 - リガンド間の相互作用エネルギー(IFIE)に基づく可視的な仮想スクリーニング技法 VISCANA[8]で、実測活性との対応関係が HF に比べて MP2 では大幅に改善される。他方、薬剤分子の最適化ではファーマコフォア内での相互作用を残基単位より細かい描像で得ることも望まれており、水素結合についてはネットワークポロジを電荷移動に注目して軌道レベルで解析する CAFI[9]を既に提案しているが、最近、局在 MP2 法に基づいて CH/ 等の局所的な弱い相互作用を詳細に調べるためのツール FILM[10]を開発した: 1C02 を参照されたい。さらに、ABINIT-MP の最新版では部分再規格化[11]やスピン成分スケールリング[12]による修正 MP2 エネルギーも利用出来るようになっている。

**【MLFMO-CIS(D)】** 光応答タンパク質で電子励起に係わる領域はクロモフォアと呼ばれる。光の吸収・発光に係わる低い励起状態は、多くの場合、中心の色素分子種の HOMO-LUMO 近傍の

1 電子遷移で特徴付けられることが知られているので、私たちは多層 FMO[13]の扱いでクロモフォアを CIS で扱う MLFMO-CIS[14]を先ず開発した。しかし、CIS では相関が考慮されていないために励起エネルギーが 1~2eV 過大評価されてしまう。そこで、Head-Gordon ら[15]によって提案された、励起状態の緩和エネルギーと基底状態からの MP2 差分エネルギーを CIS エネルギーに補正する CIS(D)法を、スピン適合型の再定式化を行った上で MLFMO-CIS(D)として実装した[16]。この CIS(D)エンジンは、もちろん並列・積分直接型となっている。

赤色蛍光タンパク質 DsRed(220 残基)の MLFMO-CIS(D)計算[17]では、色素 CRQ と最重要な Phe65 をクロモフォアとした場合、6-31G 基底を使うと前出の Xeon クラスタで 20.2 時間、また地球シミュレータ 128 ノードでは僅か 34.5 分で HF 段階を含むジョブが終了する。この計算による励起エネルギーは CIS で 3.35eV、CIS(D)で 2.30eV であり、吸収ピークの実測値 2.22eV との対応は後者では良い。Ser69 をさらにクロモフォアに加えた場合、6-31G\*基底では、励起エネルギーとしては 2.28eV が、また色素部の CIS 修正構造に基づく発光エネルギーとしては 2.21eV(実測ピークは 2.13eV)が得られた。

MLFMO-CIS(D)は、水和ホルムアルデヒドの n\*励起エネルギーの FMO-MD と連携したシミュレーションにも用いられている[18]：FMO-MD については 3E03 を、ホルムアルデヒドの計算については 4P072 をご参照。また私たちは、部分再規格化と MP2 相関に誘起される余剰緩和エネルギーを考慮する PR-CIS(Ds)法[19]を最近提案した。この改良によって、DsRed の励起/発光エネルギーの 6-31G\*による計算値(含 Ser69)は 2.22eV/2.14eV となり、実測のピーク位置をほぼ完全に再現することが出来た。

**【その他】** CASSCF については、スピン適合型の新しい定式化による並列 CASCI エンジン[20]は既に稼働(発表は 1C03)しており、軌道最適化エンジンのプロトタイピングを現在行っている。MP2 を越えて電子対間のカップリングを考慮する相関法(例えば MP3)については、コストの高い(ac,bd)積分の処理を積分直接かつ並列化で行えるアルゴリズムを検討している。また、cc-pVxZ 系基底の利用が可能な新規の積分エンジンを開発中である。

**【謝辞】** 本研究は、JST-CREST プロジェクト「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」、東大生産研・文科省 IT プロジェクト「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」、ならびに立教大 SFR 課題の活動の一環として行われている。また、地球シミュレータセンターからは計算資源の提供を受けた。これらの支援に対して謝意を表したい。

**【文献】** [1] 北浦ら CPL 313 (1999) 701. [2] Fedorov ら JCC 25 (2004) 872. [3] 中野ら CPL 351 (2002) 475. [4] 望月ら TCA 112 (2004) 442. [5] 望月ら CPL 396 (2004) 473. [6] 福澤ら JPC B110 (2006) 16102 (同 24276). [7] 石川ら CPL 427 (2006) 159. [8] 甘利ら JCIM 46 (2006) 221. [9] 望月ら CPL 410 (2005) 247. [10] 石川ら TCA 印刷中. [11] Dykstra ら IJQC 78 (2000) 226. [12] Grimme JCP 118 (2003) 9095. [13] Fedorov ら JCP 122 (2005) 054108. [14] 望月ら CPL 406 (2005) 283. [15] Head-Gordon ら CPL 219 (1994) 21. [16] 望月ら TCA 117 (2007) 541. [17] 望月ら CPL 433 (2007) 360. [18] 望月ら CPL 437 (2007) 66. [19] 望月ら CPL 443 (2007) 389. [20] 田中ら TCA 117 (2007) 397.