

実用を目指した生体高分子の第一原理計算

(神戸大院人間発達環境、JST-CREST) 田中成典

【序】 近年、PC クラスタやスーパーコンピュータを用いて、生体高分子系に対する「実用」に近いレベルの複雑かつ正確な第一原理計算が可能となってきた。生体分子シミュレーションに関わる研究者の多くは、単なる理論的な「おもちゃ」ではない、実験の現場でも役立つ現実的な計算を志向しており、その視線の先には、「分子レベルからのボトムアップ生物学」の創成が究極の目標の一つとしてある。その目標が遠大すぎるにしても、細胞や水溶液中などの生理的条件下での巨大生体分子複合系の振舞いをミクロなレベルから解き明かすことには大きな意義がある。本講演では、その方向に向けた、主に第一原理的手法によるスナップショット構造の電子状態計算と分子動力学法による巨大複合系のダイナミクス計算を組み合わせた我々のグループの最近の成果を中心として現状を紹介したい。

【フラグメント分子軌道 (FMO) 法】 我々は 2004 年より、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」において、北浦ら[1]によって提案された FMO 法の手法・コード開発と応用計算による精度・有効性の検証を進めている。FMO 法は巨大分子系を比較的小さなフラグメントに分割し、並列計算によって精度を落とすことなく高速に系全体のエネルギーや電子分布、各種物性を求める手法[2]で、我々はこれを ABINIT-MP というフルスクラッチのプログラム[3]ならびにその拡張版である ABINIT-MPX に実装している。特にこの数年は post-Hartree-Fock 法に基づく高速な電子相関計算コードの実装に関して大きな進展があり[4]、MP2、MP3 レベルの計算の他、CIS(D)法などを多層 FMO 法と組み合わせて蛍光蛋白質の励起・発光スペクトルを算出すること[5]なども可能となっている。よく知られているように、生体高分子系では水素結合や分散力などの比較的弱い相互作用が構造形成に重要な役割を演じている場合が多く、今後、基底関数系の高質化も含めた更なる改良を進める予定である(量子モンテカルロ法との組み合わせについては文献[6]参照)。応用計算としては、転写を制御する核内受容体とリガンド分子およびコアクチベーターとの結合親和性や分子内情報伝達[7]、核酸とその結合蛋白質の間の分子認識[8]、インフルエンザ・ヘマグルチニン蛋白質と宿主糖鎖および抗体間の特異的相互作用[9]等に関わる分子相互作用の電子論に立脚した解明などが行われた。これらの理論計算においては、ABINIT-MP に実装されたフラグメント間相互作用 (IFIE) [10]、局在化 MP2 相互作用 (FILM) [11]、フラグメント間配置相互作用 (CAFI) [12]などの解析手法が活用された。現在、金属含有系を扱うためのモデル内殻ポテンシャル (MCP) 法[13]や (MCP を含む) 構造最適化手法、三体相互作用を考慮する FMO3 法等の実装が進められており、さらに、原子核の量子効果を経路積分で考慮する FMO-PIMD/MC 法の開発なども進行中である。また、これらの計算の殆どは今まで PC クラスタを中心に行われてきたが、最近、921 残基、14086 原子からなるインフルエンザ・ヘマグルチニン抗原-抗体系の FMO-MP2/6-31G 計算が地球シミュレータの 4096 プロセッサを用いて 53.4 分で実行され[14]、大型マシンによる超並列計算への道も開かれつつある。なお、これらの解析結果は専用の GUI である BioStation Viewer[3]を用いることで容易に可視化することが可能である。

【分子動力学 (MD) 計算】 FMO 法に基づき分子系のエネルギー動学的に安定な構造や状態を求める試みも進展中で、第一原理的な分子動力学法である FMO-MD 法[15]による溶液内分子の電子励起[16]や化学反応[17]の理論解析などが既に行われている。しかしながら、生体高分子系にこの手法をそのまま適用

するには現時点では計算機資源の点で限界がある。生理的条件下での生体高分子の機能を議論する上では、水溶液中での安定構造や長時間ダイナミクスを知る必要があるため、我々は主に古典 MD 法を用いて電子状態計算のための構造サンプリングやドッキング構造・変異体構造の作成を行ってきた。今後はこの部分をいかに量子力学的な計算で置き換えて自己無撞着な分子間力の議論を行っていくかが重要な課題である。溶媒の取り扱いに関しては、連続体近似を用いる implicit な方法と水分子も (古典的あるいは量子論的に) 露わに計算に取り入れる explicit な方法の両方のアプローチを検討している。結合親和性などの実験値との比較においては自由エネルギーを評価することが求められ、分子シミュレーションとしてはかなり長時間のダイナミクスを解析する必要がある。例えば、ナノ秒を超える MD シミュレーションを生体高分子に対して第一原理的に行うことは現時点では至難の業で、一つの折衷案として、分子構造や環境場の変化に伴う力場の変化を FMO 計算を通して適宜 (原子電荷の変化などを通して) 取り入れていく手法の開発[18]なども進めている。

【何のための「第一原理計算」か?】 「生体高分子の第一原理的な計算ができるようになった」ということだけでも科学の成果としては素晴らしいと言えるかもしれない。酵素反応の活性化障壁やリガンド分子の結合親和性などの実験結果を定量的に再現できるようになったことは近年の理論化学・計算化学における大いなる進展である。しかしながら、莫大な計算資源を投入することを考えると、単に「未来への投資」というだけでなく、「よくできたけれど、それなら実験をすればいいね」と言われる以上のことをやりたいものである。一つには、実験では見えないマイクロなメカニズムや裏に隠れた「背景構造」を解き明かすことが挙げられ、バクテリオロドプシンやルシフェラーゼ、核内受容体などを対象とした理論解析では既にそのような成果も得られている。さらに、そこから一歩進んで、実験に先行して「予言」なり「設計」なりが可能となればよいが、そのためには(「第一原理」という言葉とは相反するが)できるだけ理論の中の(広い意味での)「調整パラメーター」を排除し、あるいは少なくともリーズナブルな「物差し」を作る必要がある。こうして、医療や薬学、生物学や環境科学の現場に第一原理生体シミュレーションが切り込んでいけることが我々の願いであり、そのことは例えば、発光蛋白質の色制御やインフルエンザウイルスの変異予測などの実例によって現実のものとなりつつある。

【今後の展望】 2010年度の稼働を目処に神戸市で建設が進められている京速計算機などのスーパーコンピュータはここで述べたような巨大生体分子系の第一原理計算の進展をさらに加速するものと期待される。また、ローカルに設置された PC クラスタの性能向上は、生体高分子シミュレーションに関わる研究者数の更なる増加に寄与するだろう。例えば、光合成系全体の分子モデルを計算機の中で第一原理的に再現・構築するといったことも、現実的な研究課題として語りうる時代に我々は差し掛かっていると云えよう。

【謝辞】 JST-CREST「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」研究領域の支援ならびにプロジェクトの共同研究者の皆様との有益な議論に感謝致します。

【文献】 [1] Chem. Phys. Lett. 313 (1999) 701. [2] J. Phys. Chem. A 111 (2007) 6904. [3] 「フリーソフトウェアで学ぶ生体分子量子化学計算」(森北出版、2008) [4] 望月祐志氏による本討論会講演 1A14. [5] Chem. Phys. Lett. 433 (2007) 360. [6] J. Phys. Soc. Jpn. 76 (2007) 064301. [7] J. Phys. Chem. B 110 (2006) 16102; J. Phys. Chem. A 112 (2008) 1986. [8] J. Comput. Chem. 27 (2006) 948. [9] Comput. Biol. Chem. 32 (2008) 198. [10] J. Phys. Chem. B 111 (2007) 3525; Biophys. Chem. 130 (2007) 1. [11] Theor. Chem. Acc. 118 (2007) 937. [12] Chem. Phys. Lett. 410 (2005) 247. [13] Chem. Phys. Lett. 427 (2006) 159. [14] Chem. Phys. Lett. 457 (2008) 396. [15] Chem. Phys. Lett. 372 (2003) 342. [16] Chem. Phys. Lett. 437 (2007) 66. [17] J. Amer. Chem. Soc. 130 (2008) 2396. [18] Chem. Phys. Lett. 449 (2007) 329.