

1C15 分子動力学プログラムの開発と ProteinDF との連成

(東大 生研) ○恒川直樹・井原直樹・稲葉亨 佐藤文俊

【序】タンパク質分子などの生体高分子の構造解析は生命科学分野において最も注目されている問題の 1 つである。その解析は生体高分子を原子レベルで取り扱う AMBER¹ や CHARMM² のようにデータベース型の力場を用いた古典分子動力学 (MD) 法が主流である。しかしながら、現在、タンパク質の MD や立体構造最適化は古典の領域を超えつつある。この新たな時代に向けて、当グループは ProteinDF³ システムを開発している。本研究では新たに分子動力学プログラム ProteinMD を開発し、タンパク質分子丸ごとの全電子状態計算を実行できるプログラム ProteinDF と組み合わせ、*ab initio* MD・構造最適化を達成した。そのシステム構造と計算結果を紹介する。

【連成プログラムの構成】古典 MD 法では事前に決定されたエネルギー関数とそのパラメータを用いて原子に働く力やエネルギーを計算するが、*ab initio* MD では構造を更新するステップごとに全電子状態計算を行ってその力を計算する。両者の間には力の計算において大きな違いがあるが、構造の更新において Newton の運動方程式を数値的に解くという点で同じである。そのためプログラムの構成やそのコンポーネント間のデータの流りは図 1 の様に簡単なものとなる。古典 MD 法と *ab initio* MD 法の切り替えは力場計算プログラム (コンポーネント) の切り替えのみで実現される。この簡便な構造はいくつかの異なる力場を混成させたり、異なる構造更新法を組み合わせたりするようなマルチスケールなシミュレーションへスムーズに拡張できる。

ab initio MD 法や構造最適化の実現は ProteinMD の開発の大きな目標の 1 つであるが、さらに、電子状態計算において重要なプレ処理およびポスト処理の役割を ProteinMD は担う。これらの処理は様々なものが予想され、実際、多くのルーチンで構成され、コンポーネントとして随時 ProteinMD に組み込まれていく。このような開発を安全に進めるため、ProteinMD は C++ を用いてオブジェクト指向設計に基づいたコーディングを行っている。

多くの処理を担う ProteinMD は必然的に同じデータに対して多くのコンポーネントがアクセスする。そのため、特にデータを取り扱うデータコンポーネントが高い独立性を保つように設計した。ProteinMD を構成するコンポーネントは、データコンポーネント群、それぞれの計算を担当するアルゴリズムコンポーネント群、そしてこの両者の間を取り持つデータインターフェイス群に分類できる。これらは C++ の標準テンプレートライブラリ (STL)

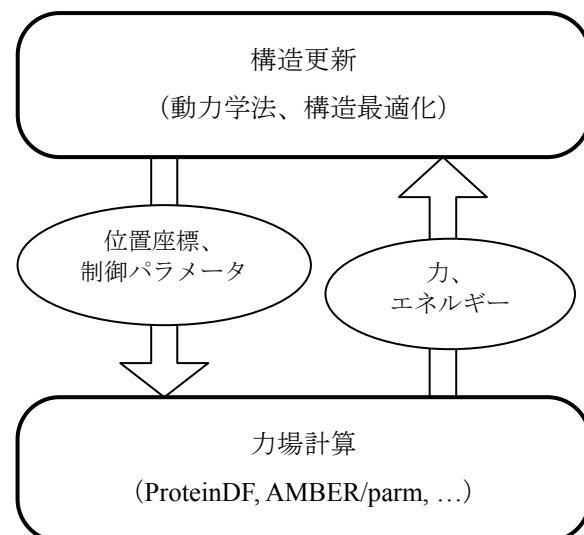


図 1 連成プログラム構成とデータの流れ

のコンテナ、アルゴリズム、およびイテレーターコンポーネントと類似性があることに着目して、安全かつ高効率にデータとアルゴリズムを分離した（図2）。

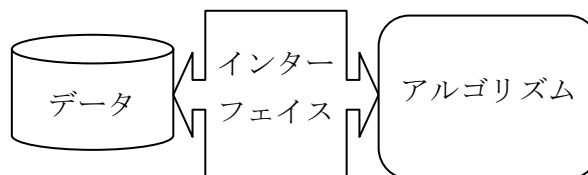


図2 コンポーネントの関係

表1 ProteinMD の主な機能

- | | |
|--------------|-------------------------|
| ● アンサンブル : | NVE, NVT |
| ● 時間積分 : | 速度ベルレ |
| ● 境界条件 : | 自由境界条件、Cap |
| ● 力場 : | <i>ab initio</i> 、AMBER |
| ● 溶媒効果 : | 明示的な水分子 |
| ● 局所構造最適化 : | SD、CG、quasi-Newton |
| ● 大域的構造最適化 : | レプリカ交換法、
マルチカノニカル法 |
| ● 結合長拘束 : | RATTLE |
| ● 部分拘束 : | 原子レベルから |

【ProteinMD の機能】 ProteinMD は発展途上のソフトウェアであるため多くの機能を備えているとは言えないが、ProteinDF での計算を支援する観点で機能が拡充されている。現在は表1のようにタンパク質分子の一般的な古典 MD シミュレーション、局所構造最適化、大域的構造最適化といった適宜な構造を獲得するための機能や、これらの機能と ProteinDF とを連動させた *ab initio* MD・構造最適化シミュレーションを行う機能を持ち合わせている。

【ProteinDF/ProteinMD 連成計算例】 テスト計算として、5 残基のペプチド (TYR-GLY-GLY-PHE-ALA) の *ab initio* 構造最適化を実行した。まず初めに、AMBER の力場を用いて、8 つの系(温度=214,253,300,355,421,499,591,700[k])のレプリカ交換法を実行し、それにより得られた最低エネルギーの構造から更に局所構造最適化を実行した。次に、その構造から *ab initio* 構造最適化を実行した。この結果、AMBER 力場を用いた構造最適化より低いエネルギーの構造が得られた。その構造の違いは GLY-GLY の主鎖の二面角が約 20° も回転したものであった。

また、インスリン (51 残基、792 原子、3110 電子、2490 軌道(Minimal)) の *ab initio* 構造最適化を実行している。PDB にある NMR から得られた構造に Na⁺イオン 7 個と Cl⁻イオン 4 個を付加した状態から構造最適化を行っている。詳細な結果は当日報告する予定である。

本研究は、文部科学省 IT プログラム「戦略的基盤ソフトウェアの開発」において実施された。

【参考文献】

- [1] Case, D. A. *et. al.*, “AMBER 7”, University of California, San Francisco (2002); Pearlman, D. A. *et. al.*, *Comp. Phys. Commun.*, **91**, 1 (1995).
- [2] Brooks, B. R. *et. al.*, *J. Comput. Chem.*, **4**, 187 (1983).
- [3] Sato, F., *et. al.*, *Int. J. Quantum Chem.* **63**, 245 (1997).