

## 4E05 生体高分子量子シミュレーションツールの開発

(豊橋技大<sup>1</sup>・JST<sup>2</sup>・神戸大<sup>3</sup>) 関野秀男<sup>1</sup>, 栗田典之<sup>1</sup>, 杉木真一郎<sup>1,2</sup>,  
小川哲司<sup>1,2</sup>, 田中成典<sup>3</sup>

【序】生体高分子は生物がその生体機能を発現する物理化学的最小単位であり、生命現象の厳密科学的解析の素材である。伝統的な化学からすればその分子量の大きさなど従来の方法では容易に攻略できないと考えられてきていた。それに対し原子論的、あるいは量子論的アプローチが最近開始されている。その背景には20世紀最後に展開した、電子計算機の性能の飛躍的進歩と各研究組織、グループ、更には個人の計算環境のめざましい進展がある。特に量子化学と呼ばれる分野が高分子のような巨大分子系の電子状態解析に踏み込めるようになったのは電子計算機をめぐる環境の革新なしには考えられない。量子化学者はこうした技術的躍進に勢いづき過去の研究成果や研究姿勢を更に延長することにより、従来不可能といわれてきた系への応用や第一原理解析手法実装を次々と実現してきた。然し、手放しでは喜べないような状況を粒さに体験することになったのも一方では事実である。生体高分子も、高分子も巨大な分子量を持つ分子であることは間違いないが、その巨大さを扱う段階で遭遇した技術的困難は多大なものである。量子化学の慣習では手法の信頼性を全エネルギーで見積もるが、従来の方法をそのままこうした巨大分子に適用するとき、現在の計算機で算定される全エネルギーの有効桁数が注目する物性算定には不十分になってしまうという事態が生じる。量子シミュレーションの有意性のひとつは生体高分子に遍く存在する部分電荷と分極の non ad-hoc な取り扱いであるといえよう。我々は上記の伝統的方法論が中規模分子(数百原子以下)で提示する厳密性とそれを超える規模の系での理論及び技術的困難に備えて、階層的量子シミュレーションツール開発を行った。

【ab-initio 計算への高精度高能率近似】現在主流となっている考え方のひとつにNオーダー法がある。粒子数あるいは系の物理的サイズをNとするとき、計算労力がNの1乗に比例するアルゴリズムのことである。量子が空間的不確定性を有する事を表現するために導入された関数空間は多粒子相互作用の表現ではNの数乗の要素を有するテンソルとなるためNオーダー法が実現すればアルゴリズム上の大きな前進といえよう。然しそこで生ずる化学、物理が空間上の限られた領域で展開する限り数学的な理論の複雑さは現実にはそれほど意味はない。我々は生体高分子中、生体機能発現を司る領域は従来の量子論的取り扱いが可能なほどの空間領域であるという仮定のもとに、生体高分子をフラグメント化するフラグメントMO法の考えを現在最も高効率のものと考え採用した。ただしフラグメント分割はあくまで量子的効果の有効分割であると考え、古典的相互作用はフラグメントを超えて遠くからも及ぼされるという考えを引き継いでいる。実際中性フラグメントでも誘起分極による相互作用効果が確認されるが、こうした相互作用は古典的に取り扱える。勿論誘起分極により生じた相互作用であるためフラグメント自身は量子的に取り扱うが誘起された分極が他のフラグメントに及ぼす相互作用は古典的に扱うため、自己無撞着なアルゴリズムが必要となり、繰り返し計算を行うことになる。上述の議論から明らかなように、フラグメントの選定こそ最も本質的な部分で、量子/古典分割が正確に行えるフラグメントの組み合わせでないと繰り返し計算の収束が悪くなる。フラグメント間の相互作用は形式的に古典的表現をとれるため、その算定には効率の良いアルゴリズムが使える。我々は多重極展開や重なり積分によるカットオフなど精度を保ちながら効率を上げる近似の導入と試験を行ってきた(IP112,

3P104)。フラグメンテーションについては蛋白、DNAとそれらの複合体についていくつかの例にのっとなって上述のフラグメント選定の良否を確認してきた[1,2]。更にフラグメントにまたがる電荷移動効果を有効に取り込むために1次のフラグメントペア計算により補正を行う方法を採用している。多くの例ではこの方法論が成功を納めているが、1次補正では十分でない状況には対応できない。大きな形式電荷のある部分や2つ以上のフラグメント間の電荷移動が同時に寄与する場合などがその良い例である。フラグメンテーションに起因する計算誤差や問題点にはこのように必ず物理的要因が存在し、生体高分子の量子シミュレーションはこうした状況のノウハウの蓄積により精密、有効、現実的なものとなってきている。いわゆるNオーダー法や原理主義的ab-initio法が将来同様な系に適用されたとしてもほぼ同様な結論が得られると予想される。また、全エネルギーのみでなく高次の分極率ですら我々の近似が成立していることも分かってきた(3P105)。本手法はラクトースリプレッサーの機構解明に応用され、興味ある結果をえている(2P058)。

**【半経験的量子シミュレーション】**現在あるいは近い将来、上記のab-initio近似理論が生体高分子の計算で卑近に使われるようになったとしても、数万以上のトラジェクトリーを要求する統計量算定は気軽に行う事はできない。一般に生体高分子中の部分電荷の効果は古典力学では分子団ごとに固定されているが、部分電荷の移動効果を取り入れられる超高能率な量子理論として、系の電荷平衡をその礎とする電荷平衡法(QEq)を導入、部分電荷が不規則に散在する、生体高分子系に応用できる枠組みと新たなパラメーターの確定を行った。本方法論は電荷のみを基本変数として系内の電気陰性度一定、及び総電荷一定の条件のみでその変数を決定するもので、原始的密度汎関数法(DFT)といえる。ただしその運動エネルギーと帰属サイトからの引力ポテンシャルの総計を原子スペクトルの実測で見積もる半経験法である。当然DFTの短所もそのまま受け継いでおり、分極サイトを含む分子状態では既存のパラメーターでは非現実的な結果しか得られない。我々は特に水素結合周りのサイトに関するパラメーターを柔軟に選び直し生体高分子シミュレーションの道具として適当なものへとチューニングし[3,4]、蛋白/DNA複合体の量子化学解析へと応用している[5]。

また、生体機能発現機構のミクロスコピックな理解という大きな目的の中で、半経験的手法によるDNA鎖の電気物性についての研究(2P054, 2P057)などの応用研究を同時進行させることで、高能率量子シミュレーションツール開発の最終効率向上を図っている。

生体高分子量子シミュレーションでは従来同様なサイズ of 材料科学シミュレーションのために開発された方法がそのまま適用できないことが多い。ひとつはその構造の柔軟性のためであるが、生体高分子では、その柔構造をもとに部分電荷や分極による構造の制御が行われている。例えば大振幅モードこそが生体機能発現のカギとなっている場合などはその典型である。こうしたシステムには構造のしっかりした材料科学物質と異なった戦略で臨むことが必至である。

[1] H. Sekino, Y. Sengoku, S. Sugiki and N. Kurita, Chem. Phys. Lett. **378** 589-597 (2003)

[2] S. Sugiki, N. Kurita, Y. Sengoku, H. Sekino Chem. Phys. Lett., **382** 611-617 (2003)

[3] T. Ogawa, N. Kurita, H. Sekino, O. Kitao and S. Tanaka, Chem. Phys. Lett., **374** 271-278 (2003)

[4] T. Ogawa, O. Kitao, N. Kurita, H. Sekino, S. Tanaka, Chem. Bio Informatics Journal, **3** (2003)

[5] N. Kurita, Y. Sengoku and H. Sekino, Chem. Phys. Lett **372**, (2003) pp 583-589.