



分類	非経験的分子軌道法プログラム、ドッキング・プログラム、分子モデリング
キーワード	ab initio FMO 法、MP2、MP3、XUFF、タンパク質、3D 分子構造表示、リガンド、結合実験、部分構造最適化
開発者	中野達也、望月祐志、沖山佳生、山下勝美、守田伸明、福澤 薫、加藤昭史、佐藤智之、渡辺尚貴、塚本貴志
作成年月	2011年3月
コード名	ABINIT-MP、BioStation Viewer、cpf2den
使用言語	Fortran90、MPI (ABINIT-MP)、Java、Java3D (BioStation Viewer)

### バイオ分子相互作用シミュレータ BioStation

バイオ分子相互作用シミュレータ BioStation は、タンパク質と化学物質との相互作用を量子化学計算に基づいて解析し、効率的な化合物探索や分子設計を可能にすることを目標に開発を行っているシミュレータである。非経験的フラグメント分子軌道 (ab initio Fragment Molecular Orbital) 法を実装した ABINIT-MP[1、2]、その計算結果を可視化し解析する BioStation Viewer[1、2] (以下 Viewer) から構成されるシミュレータツールである。本リーフレットでは、2010 年度に行われた開発を中心に紹介する。

なお、2011 年6月に最新版の ABINIT-MP ver.5.0 および BioStation Viewer ver.13.0、cpf2den ver.2.0 の公開を行う。これらのソフトウェアに関して実行プログラム、ユーザーマニュアル、計算用サンプルデータをダウンロード可能な形で提供する。

ソフトウェア配布元 URL [http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/dl/index.html#download\\_2](http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/dl/index.html#download_2)

### ソフトウェアの概要

○Ab initio FMO 法に基づいた分子間相互作用解析プログラム ABINIT-MP

ABINIT-MP は ab initio FMO 法に基づいて、タンパク質、DNA、低分子化合物およびそれらの複合体の相互作用をフラグメント単位で解析するプログラムであり、数百残基のタンパク質の電子状態計算が、比較的小規模 (数十コア) の PC クラスタで可能となっている。また、高度にベクトル化されているため、地球シミュレータ 128 ノード (1,024 プロセッサ) を用いると、インフルエンザウイルスのヘマグルチニン (HA) タンパク質三量体とその抗体の複合体 (2,351 残基、20,1276 基底関数) の

FMO-MP3/6-31G 計算が 5.8 時間で計算できる[3]。

2010 年度には、主に FMO 法に基づいた計算エンジンの拡張、計算エンジンのベクトル化および SMP (symmetric multiprocessing) 並列化、可視化・解析手法およびユーザーインターフェースを行った。

#### 【FMO 法に基づいた計算エンジンの拡張】

FMO 法に基づいた計算エンジンの拡張としては、MP2 エネルギー勾配計算エンジンの開発、コレスキー分解 (Cholesky Decomposition ; CD) 法に基づいた二電子積分の高速化、多層 FMO 法の改良、Counterpoise (CP) 法に基づいた BSSE 補正の FMO 法への組み込み、局在化分子軌道に基づいた電子密度解析法の開発を行った。

積分直接利用型並列化 MP2 エネルギー勾配計算エンジンのアルゴリズムは、PC クラスタ等の分散型メモリ並列環境での長時間 (例えば 1 か月連続) の MD 計算を可能とするように意図されている。FMO-MD としては 3 体項の補正まで対応しており、水和凝集系の高信頼度なシミュレーションが可能となっている。CD 法に基づいた二電子積分の高速化では、Cholesky decomposition with adaptive metric (CDAM) 法に基づいた Hartree-Fock (HF) gradient ルーチンの開発と、HF 計算は通常の方法で計算し MP2 計算のみを CDAM 法で行うオプションの導入を行った。

多層 FMO 法の改良では、計算手法をフラグメントのグループごとに指定する多層 FMO の機構を本プログラムに実装した。反応中心のフラグメントに高精度の結果が求められる場合には、この反応中心のみに高精度の近似計算手法を指定し、他のフラグメントには低精度の近似計算手法を指定することが、計算時間の抑制のためにも望ましい。

基底関数重ね合わせ誤差 (Basis Set Superposition Error ; BSSE) を取り除き、適正な相互作用エネルギーを見積もるための補正法の一つに Boys らが提案した counterpoise 法がある。本研究開発では、任意のフラグメントペアに対する環境静電場中での counterpoise 計算モジュールを開発することで、FMO 法における相互作用解析に重要なフラグメント間相互作用エネルギー (inter-fragment interaction energy ; IFIE) に対する BSSE 補正を可能にした[4]。さらに、実証例題として、12 塩基対からなる 2 本鎖 DNA (5'-CGCGAATTCGCG-3') の塩基間相互作用に対して、MP2/6-31G\* レベルの IFIE 解析および CP 法による BSSE-IFIE 解析を行った (Fig. 1)。CP 補正なしの IFIE (Fig. 1 左図) に対して、CP 補正を行うと (Fig. 1 右図)、スタッキング相互作用エネルギーの過大評価が大幅に是正されており、塩基間相互作用の評価における BSSE 補正の必要性を示す結果となった。

また、局在化分子軌道に基づいた電子密度解析法の開発では、昨年度開発した自然密度解析法 (Natural Population Analysis) 解析用コアモジュールをもとに、BDA における占有電子数の処理を含めた FMO 法への対応ならびにその実証計算を行った。

#### 【計算エンジンのベクトル化および SMP 並列化】

計算エンジンのベクトル化および SMP 並列化は、連続多重極展開 (CMM) に基づく dimer-es 近似計算ルーチンの作成とベクトル化作業、コレスキー分解に基づく HF および FMO-HF 計算の SMP 並列化による高速化作業、コレスキー分解に基づく MP2 および FMO-MP2 計算の SMP 並列化による高速化作業を行った。

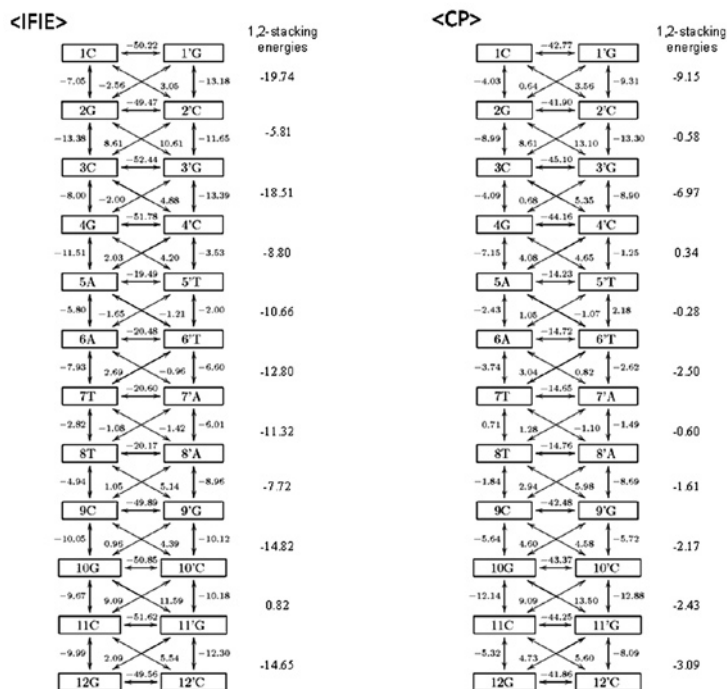


Fig. 1 IFIE and BSSE-IFIE analyses for DNA base interactions

dimer-es 近似計算は、FMO 法において、距離の離れたフラグメント同士からなる dimer の SCF 計算を行わず、エネルギー以下の式(1)で近似する計算である。

$$E_{ij} \approx E_i + E_j + \text{Tr}(\mathbf{D}'\mathbf{u}^i) + \text{Tr}(\mathbf{D}'\mathbf{u}^j) + \sum_{\mu\nu \in I} \sum_{\lambda\sigma \in J} D'_{\mu\nu} D'_{\lambda\sigma} (\mu\nu | \lambda\sigma) \quad (1)$$

扱う系が大規模になるほど、より多くの dimer について dimer-es 近似が適用され、dimer-es 近似の計算負荷の割合が相対的に高くなる。従って、より大規模な生体分子系を扱うには dimer-es 近似計算の高速化が必須となる。式(1)のうち特に計算負荷が高いのは、二電子積分  $(\mu\nu | \lambda\sigma)$  分を含む右辺第5項である。そこで、二電子積分を CMM に基づき近似的に計算することで dimer-es 近似を高速に計算するサブルーチンを作成した。また、地球シミュレータ (ES2) でも高速に実行するため、ベクトル化チューニングもあわせて行った。

次に、MPI のみによる並列化が行われていたコレスキー分解に基づく HF および FMO-HF 計算について、OpenMP による SMP 並列化を行った。HF 計算については MPI 並列を OpenMP による SMP 並列に置き換え、FMO-HF 計算については、Fig. 2 に示すように、フラグメント間は MPI 並列、フラグメント内は OpenMP による SMP 並列のハイブリッド並列とした。さらに、コレスキー分解に基づく MP2 および FMO-MP2 計算についても、OpenMP による SMP 並列化を行い、メモリ利用効率と計算速度の向上を図った。

**【可視化・解析手法およびユーザーインターフェース】**

可視化・解析手法およびユーザーインターフェースの開発では、計算エンジンの新機能に対応した可視化、解析機能を実現するため、複合ジョブによる高精度エネルギー解析機能の作成、BSSE 計算のた

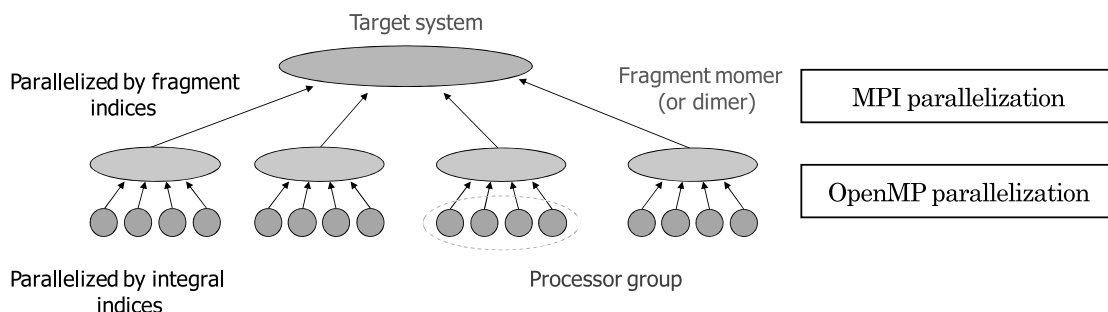
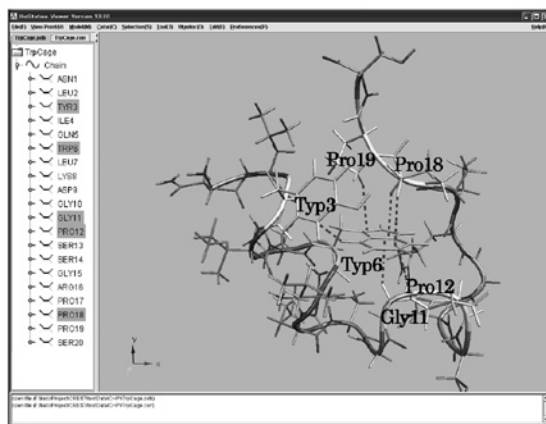


Fig. 2 MPI/OpenMP hybrid parallelization of FMO calculation

めの入力指定機能の作成、CHPI 連携機能の作成、入力ファイル編集機能の作成、グリッドデータ作成プログラムcpf2denの改良を行った。ここでは、CHPI 連携機能の作成について説明する。

CHPI 連携機能の作成では、CH/PI プログラム [5]の入力パラメータ編集、起動、結果表示機能を作成し、タンパク質内部相互作用、タンパク質-リガンド間相互作用、DNA 内部相互作用の実証計算を行った。タンパク質内部相互作用の計算例として、Trp-Cage タンパク質内の CH/ $\pi$  相互作用の計算結果を示す。疎水性コアの中心となる Trp6 と周辺の残基との間に、6 本の CH- $\pi$  相互作用 (破線で表示) が検出された。うち 1 本は Trp6 の CH と Tyr3 の  $\pi$  との相互作用、5 本は Gly11、Pro12、Pro18 (2 本)、Pro19 の CH と Trp6 の  $\pi$  との相互作用であった。

Fig. 3 CH/ $\pi$  interactions in Trp-Cage protein

#### 参考文献

- [1] 中野達也、望月祐志、甘利真司、小林将人、福澤 薫、田中成典 : *J. Comput. Chem. Jpn.* 6, 173-184 (2007)  
福澤 薫、中野達也、加藤昭史、望月祐志、田中成典 : *J. Comput. Chem. Jpn.* 6, 185-198 (2007)
- [2] 佐藤、中野、望月編「プログラムで実践する生体分子量子化学計算」森北出版 2008
- [3] Y. Mochizuki, K. Yamashita, K. Fukuzawa, K. Takematsu, H. Watanabe, N. Taguchi, Y. Okiyama, M. Tsuboi, T. Nakano, S. Tanaka, *Chem. Phys. Lett.* 493, 346-352 (2010)
- [4] Y. Okiyama, K. Fukuzawa, H. Yamada, Y. Mochizukia, T. Nakanoa, S. Tanaka, *Chem. Phy. Lett.* in press.
- [5] 西尾元宏「新版 有機化学のための分子間力入門」講談社 2008

(執筆責任者：中野達也)