

分類	量子化学計算
キーワード	分子動力学法、構造最適化
開発者	恒川直樹、井原直樹、佐藤文俊
作成年月日	2004年5月
コード名	ProteinMD
使用言語	C++

◇古典分子動力学・構造最適化プログラム

タンパク質の全電子状態計算を行う前に、そのタンパク質分子の立体構造を決める必要性が出てくる。どのような立体構造を選択するか、または、どのような理由で決定するかは研究者によりけりであるが、事前に正確な立体構造が得られていることは少なく、何らかの基準に基づいて決定しなければならない。PDBのようなタンパク質分子の立体構造のデータベースも存在するが、そこにある構造が必ずしも正しいとは言えない。このような状況の中、実験からの情報だけでなく、計算科学の分野からも何らかの手段を提供することは重要である。

現在、タンパク質分子のような大きくかつ複雑な高分子の構造探索として古典分子動力学法がよく用いられる。この方法は、Newtonの運動方程式をコンピュータで数値的に解いていき、構造の時間発展を生成する方法である。しかし、得られる構造はシミュレーションの最初に与えられるタンパク質の初期構造に強く依存していることが多い。これは、局所的なエネルギー極小領域にトラップされやすいからである。また、分子動力学法によって生成される構造の集合は、特殊な場合を除きカノニカル集合となり、非常に似たような構造ばかりを生成する。この特性は構造探索を目的とした計算として不具合である。

モンテカルロ法や自由エネルギー計算の分野では、局所的なエネルギー極小にトラップされないで、大域的に広く構造探索をするアルゴリズムが発展して来ている。特に、マルチカノニカル法³⁾やレプリカ交換法⁴⁾はよく知られている。そしてこれらの方法は分子動力学法にも適用できる⁵⁾。マルチカノニカル法の場合、本来のエネルギー関数の代わりに、広く構造探索をするような擬似的な力場で分子動力学法を行う。この擬似的な力場はある程度の短いシミュレーションを何度か実行して、最適化(学習)をすることにより得られる。レプリカ交換法はシミュレーションを実行する系のコピー(レプリカ)をいくつか用意し、系の温度などの設定をそれぞれ異なった状態でシミュレーションを並行して実行する。そして、定期的にモンテカルロ法のようにエネルギー差に依存した割合でお互いの系の構造を交換する。

結果的に、これらの方法は様々な初期構造を提供し様々な温度でのシミュレーションを実行したことになり、大域的な構造探索を可能としている。

これらのアルゴリズムを取り込み、タンパク質の電子状態計算のための大域的な構造探索を実行できる古典分子動力学法・構造最適化プログラムを開発した。

◇コードの概要

ProteinMD は ProteinDF システムにおいての分子動力学・構造最適化の機能を提供するソフトウェアである。現在、AMBER の力場を用いた一般的な古典分子動力学法シミュレーションとマルチカノニカル法やレプリカ交換法のような大域的構造最適化を実行できる。水分子も明示的に系に取り込むことができるため、生体内のタンパク質分子のシミュレーションが可能であると言えよう。そして、全電子状態計算のための構造決定のツールとして大きな役目を果たすことができる。

更に、系の一部のみを変化させる部分シミュレーションや、結合長を固定した結合長束縛シミュレーションのような機能も備え、繊細な制御を施せるようにしてある。これらの機能は、構造の決定において部分的に修正を施したいような時に重宝されるであろう。

多くの分子動力学プログラムが Fortran で開発されている中、ProteinMD はオブジェクト指向言語 C++ でコーディングされている。また、ab initio MD や最先端の機能が実行できるように開発が進められ、プログラムの柔軟な構造改良が求められることが予想される。そのため、コード開発の安全性を考慮しつつも、再利用性や機敏で大胆なプログラム構造の変化を容認したコンポーネント指向設計を念頭に開発を進めている。

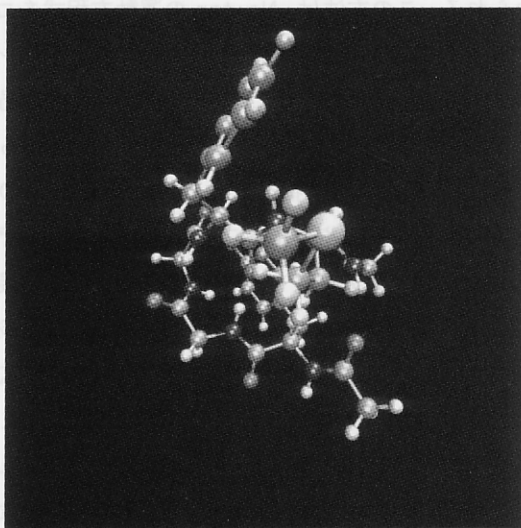
◇計算例

5 残基ペプチド鎖である MetEnkephalin (TYR-GLY-GLY-PHE-MET) に対して 8 つの温度 (214、253、300、355、421、499、591、700 [K]) でのレプリカ交換法を実行した。その結果、それぞれの系は様々なエネルギー値を変遷し、最小エネルギーの構造を得ることが出来た。

本ソフトウェアは文科省 IT プログラム「戦略的基盤ソフトウェアの開発」プロジェクト (<http://www.fsis.iis.u-tokyo.ac.jp/>) より 2004 年 6 月に公開を予定している。

◇関連論文

- 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) B. Berg and T. Neuhaus, *Phys. Lett. B*, **267**, 249 (1991), 4) Hukushima, K. and Nemoto, K., *J. Phys. Soc. Jpn*, **65**, 1604 (1996), 5) Hansmann, U. H. E., et. al., *Chem. Phys. Lett.*, **259**, 321 (1996); Sugita, Y. and Okamoto, Y., *Chem. Phys. Lett.*, **314**, 141 (1999)



大域的構造最適化により得られた構造