

生体分子間化学反応の分子シミュレーション —量子分子動力学法 (FMO-MD 法) のすすめ—

中田吉郎、大谷渉
群馬大学工学部工学基礎II

前橋市荒牧町 4-2

E-mail: nakata@aramaki.gunma-u.ac.jp

(論文受付日 March 26, 2008; 公開日 May 2, 2008)

要旨: 量子分子動力学法の概要を説明し、研究室レベルでシミュレーションを実行する際の技術的な問題点を解説した。使用した計算機システムは市販の Windows パソコンを複数台並列に接続したものである。また使用したソフトウェアは PEACH の Windows 版である。当研究室で研究テーマとしているベンゾ[a]ピレンとDNAとの反応機構のシミュレーションを例に取り上げ、量子分子動力学シミュレーションの有用性を示した。

キーワード: 量子分子動力学法、FMO-MD 法、量子化学計算法、PEACH、MPICH、並列計算、ベンゾ[a]ピレン、DNA、アルキル化、挿入複合体

1. はじめに

生体内におけるさまざまな機能発現において、化学反応は重要な役割を担っている。しかしこれまでの分子シミュレーションによる研究では、化学反応の分子機構に関する研究はほとんどなされていない。これは、化学反応が分子の電子状態の変化を伴うために、分子のモデリングが非常に困難であったからである。しかし、近年生体分子の量子化学計算法が発展し、相当大きな分子の電子状態が精度良く計算できるようになり、また計算機の性能も向上したので、生体内化学反応の分子機構に対する研究が行われるようになってきた。

その一つは QM/MM 法[1]と呼ばれる手法である。化学反応などが起こる反応部位の部分領域の電子状態を量子化学計算で求めるときに、反応部

位以外にある原子からの影響を分子力学法で記述することにより、系全体からの影響下で、反応分子の電子状態を記述する方法である。もう一つは Car と Parrinello[2]によりなされた手法である。密度汎関数法を用いて求めた電子状態から瞬間ごとにポテンシャルを決めて原子核を動かす方法であり、化学反応過程などの計算に用いられている。

他方、古典的分子動力学法による生体分子のシミュレーションは計算機の高性能化により非常に大きな分子系や水中での計算がなされるようになってきた。しかしこの方法は、化学構造の変化を伴う系には使うことができない。またこの方法では力場のパラメータが必要であり、その妥当性が問題になることがある。そこで各原子にかかる力を量子化学計算で得られる値を用いることでパラメータの問題を解消することができる。

これは QM-MD 法と呼ばれる手法で、分子動力学法計算に必要な値（原子にかかる力など）をすべて量子化学計算の結果を用いて動力学シミュレーションを行う方法である。この方法はまだ始まったばかりであり、非常に計算コストが掛かるもので計算例[3]はあまり他には見られない。

2. 量子分子動力学法 (FMO-MD 法)

本研究で用いる FMO-MD 法は量子 MD 法の一つであり、その原理は簡単である。分子の電子状態は FMO 法を用いて量子化学的に計算し、一方分子の原子核の動きはこの FMO で計算した力を用いて通常の MD で計算する。こうして分子の時々刻々の電子状態とコンフォメーション変化をシミュレーションする。ここで用いる FMO 法は *ab initio* MO 法の近似法の一つであり、北浦ら[4]により開発された、分子全体の MO 計算を行う代わりに、分子をいくつものフラグメントに分割して計算するものである。こうすると、通常の *ab initio* MO 法による場合より計算量を相当減らすことができる。また計算機のメモリーも比較的小さくてすむ。さらに並列計算に適していて、計算精度は *ab initio* MO 法に比べて同程度である。

3. プログラムシステムと計算機環境

3.1 プログラムシステム

本研究で用いたプログラムシステムは、PEACH[5][6][7]と呼ばれるプログラムであり、古明地らによって 1995 年に開発された生体分子および生体高分子のための分子動力学シミュレーションシステムである。2000 年には MPI を用いた並列計算[8]も可能となった。その後 2003 年に中野ら[9]によって開発された ABINIT-MP プログラムを融合させることで、フラグメント分子軌道法に基づいた量子分子動力学法 (FMO-MD 法)[10]が導入された。

PEACH プログラムは元来 UNIX システムで利用できるように作られていたので、当研究室で Windows に移植して[11]用いた。移植に際しては若干の修正があったが問題なく動作することを確認した。また反応中間体の構造を計算するために反応原子間の結合距離を一定にするように（実装は各ステップごとに距離を修正する）プログラムを修正した。

3.2 計算機システム

著者の研究室では、10 台の市販の Windows マシンをギガビットのスイッチで接続し、LAN を構築し並列計算を実行した。10 台というのは、Windows システムの制約で端末台数の制限があるからである。しかし 2(4)CPU のマシンを使えば 20(40)CPU までの並列計算が可能である。各マシンにはあらかじめ MPICH インターフェース[12]をインストールしておき、仮想メモリをできるだけ多く (4076KB 以上) 取っておくことが必要である。これは量子化学計算 (SCF 計算) には非常に大きなメモリを必要とするからである (Direct SCF 計算を用いればメモリはそれほど必要としない)。

MD 計算における並列化による計算時間の高速化率を図 1 に示す。用いた計算モデルは表 1 に示すようなプリオンのモデル分子を水中に浮かべたものである。

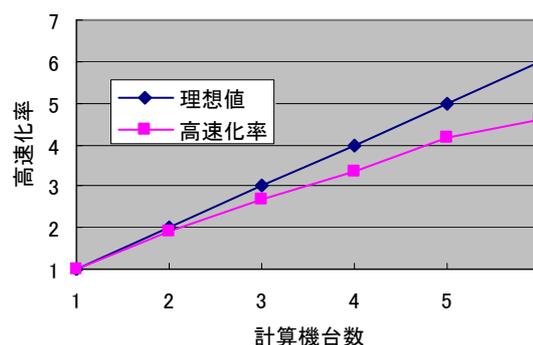


図 1 並列化による高速化率

表 1 MD 計算モデル

初期構造	1AG2.pdb
アミノ酸残基数	103 残基
周期境界条件	53×53×53 Å
溶媒	水、4004 個
シミュレーション時間	10ps(2500step)
計算機システム	WindowsXP
演算装置	PentiumIV(2.4GHz)

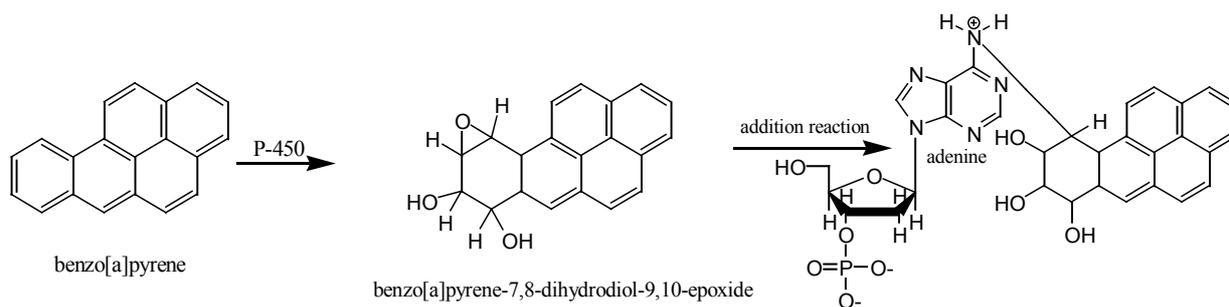


図2 ベンゾ[a]ピレンとDNAのアルキル化反応の機構図

4. ベンゾ[a]ピレンとDNAとの反応機構のシミュレーション

量子分子動力学計算法の適用例として、ベンゾ[a]ピレンとDNAとの反応機構のシミュレーションを取り上げる。

さまざまな分子がデオキシリボ核酸 (DNA) と相互作用し、複合体やアルキル化物を生成することが知られている。その中には発癌剤とか制癌剤として作用する分子もある。その一つとして、DNAと化学反応を起こしDNAをアルキル化することでガンを引き起こす物質に多環芳香族化合物がある。今回はその反応機構を量子分子動力学法を用いて研究した。ここで取り上げたベンゾ[a]ピレンはその一例である。この化合物自体の発がん性は低いですが、図2に示すように体内において酵素により代謝を受けてエポキシドになり、さらにジオールエポキシド (BPDE) に変化する。BPDEは主としてDNA中のアデニン残基の6位のアミノ基と反応して共有結合し、遺伝子機能を狂わせガンを引き起こす[13]。

このアルキル化反応の生体内での詳細な機構はまだ明らかではない。その分子構造の特徴から、アルキル化反応過程の中間状態としてDNAの塩基対の間にBPDE分子を挿入した挿入複合体の形成が想定される。この挿入複合体からグアニン残基と共有結合するまでのプロセスは、化学変化を伴うので量子化学計算を取り入れた分子動力学計算でなければシミュレーションを行うことはできない。

計算に用いるモデル構造としては、PDB [14]に登録されている構造を初期構造とした。

ベンゾ[a]ピレンと8塩基対のDNAの結合した構造 (1AVX) を水中に入れ、周期境界条件を用いて分子動力学計算を行い安定構造を得

た。さらに同様の分子動力学計算を行い、アデニンの6位の窒素原子の荷電を+にした構造 (活性体のベンゾ[a]ピレンが付加した構造) を求めた。この構造をもとに量子分子動力学計算を行うことにした。実際に計算する際は、計算時間や計算機の容量などを考慮して、モデル構造をできるだけ小さく、しかしシミュレーションの意味のある構造を用いることが必要である。そこで今回は、ベンゾ[a]ピレンが付加したアデニン残基の両側の塩基対まで含めたモデル (3塩基対モデル、図3) を用いて真空中でシミュレーションを行った。

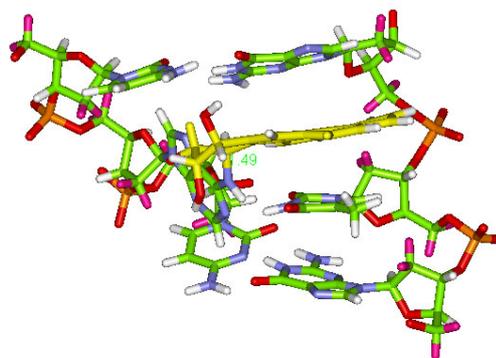


図3 3塩基対モデル

FMO計算は6個のフラグメントに分けて計算を行った。核酸の場合、標準ではヌクレオチド単位をフラグメントとして取り扱うが、本モデルでは反応に関与するアデニン残基とベンゾ[a]ピレンを一つのフラグメントとして扱ったからである。計算時間は著者の研究室の計算機システム (12CPU) の場合、0.01psのシミュレーションに約25時間要した。

表3 FMO-MD計算結果

シミュレーション		FMO	結合距離 (Å)			電荷		
時間 (ps)	温度 (K)	エネルギー Kcal/mol	r 1	r 2	r 3	q (N ⁶)	q (H ⁶²)	q (O ⁴)
0.00	0	0.000	1.56	1.09	1.75	-0.301	0.338	-0.338
0.02	25	-1.358	1.56	1.11	1.62	-0.306	0.338	-0.336
0.04	50	-6.737	1.51	1.38	1.16	-0.331	0.317	-0.299
0.06	100	-12.095	1.57	1.58	1.07	-0.336	0.299	-0.271
0.08	200	30.106	1.51	1.62	1.10	-0.360	0.283	-0.267
0.10	300	84.383	1.52	1.29	0.95	-0.371	0.349	-0.340
0.12	300	110.443	1.53	1.42	1.01	-0.407	0.317	-0.300
0.14	300	71.518	1.49	1.46	1.01	-0.405	0.303	-0.291
0.18	300	73.706	1.54	1.55	0.98	-0.364	0.318	-0.291
0.20	300	63.094	1.54	1.42	1.06	-0.362	0.314	-0.291
0.22	300	74.066	1.57	1.56	1.04	-0.367	0.305	-0.284

シミュレーション結果を表3に示す。反応部位の原子配置は図4に示すようになっている。この中のN6原子の周りの原子間（結合）距離と各原子の電荷の変化を図5、図6に示す。

表3のN⁶-H⁶²の原子間距離の変化を見ると、1.09Åから1.56Åに離れていっている。反対にH⁶²-O⁴の距離は1.75Åから1.04Åに近づいている。これはアデニンの6位の(SP₃)型窒素に付いているH原子が窒素から離れて、チミン残基のカルボニル基の酸素に配位して行く現象を示していると思われる。今回の計算のモデルの場合、水分子が入っていないので、もし水分子が存在していればH原子は水分子の酸素の方に配位する可能性がある。

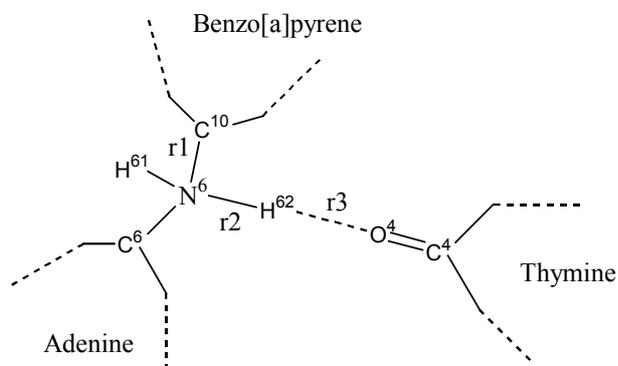


図4 反応部位の原子配置

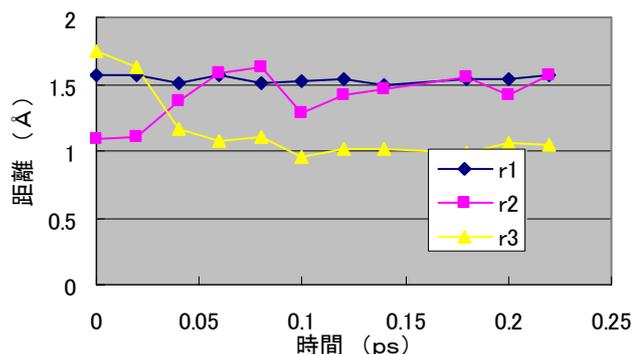


図5 原子間距離の変化

電荷についても、正の電荷を帯びた水素原子が移動することに対応して、窒素原子の負電荷が増加し、酸素原子の負電荷が減少している。このように反応に伴う原子や電荷の動きが量子分子動

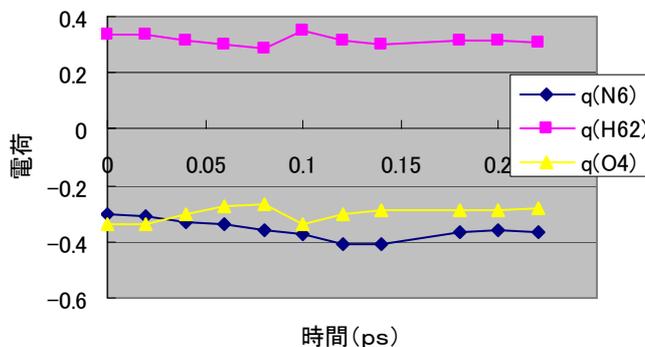


図6 電荷の変化

力学法によりシミュレーションすることができた。

ここでは、ベンゾ[a]ピレンの活性体の挿入複合体からアルキル化するまでのシミュレーション全過程についての結果を示すことはできなかったが、現在当研究室で更なるシミュレーションを行っているので、今後報告する予定である。

5. おわりに

量子分子動力学計算法は非常に計算コストの掛かる計算法であるが、適切なモデル系が設定できる反応であれば、今では研究室レベルでも計算が行えることを解説した。今後計算機環境はさらに発展すると思われるので、さらに大きなモデル分子系が取り扱えるようになる。

参考文献

- [1] M. Garcia-Viloca, J. Gao, M. Karplus, and D. G. Truhlar, How Enzyme Work: Analysis by Modern Rate Theory and Computer Simulations, *Science*, **303**, 186-195(2004).
- [2] R. Car and M. Parrinello, Unified approach for molecular dynamics and density function theory., *Phys. Rev. Lett.*, **55**, 2471-247 (1985).
- [3] Y. Mochizuki, Y. Komeiji, T. Ishikawa, T. Nakano, H. Yamataka, A fully quantum mechanical simulation study on the lowest $n\text{-}\pi^*$ state of hydrated formaldehyde., *Chem. Phys. Lett.*, **437**, 66-72(2007).
- [4] K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, Fragment molecular orbital method: an approximated computational method for large molecules., *Chem. Phys. Lett.*, **313**, 701-706(1999).
- [5] Komeiji, Y., Uebayashi, M., Takata, R., Shimizu, A., Itsukashi, K., Taiji, M., Fast and Accurate Molecular Dynamics Simulation of a Protein Using a Special-Purpose Computer., *J. Comp. Chem.*, **18**, 1546-1563 (1997).
- [6] 古明地勇人、上林正巳、長島雲兵、生体分子の分子動力学シミュレーション (1) 方法、*J. Chem. Software*, **6**, 1, 1-36(2000).
- [7] 古明地勇人、田島澄恵、原口誠、高橋伸幸、上林正巳、長島雲兵、生体分子の分子動力学シミュレーション (2) 応用、*J. Chem. Software*, **7**, 1, 1-28(2001).
- [8] Y. Komeiji, M. Haraguchi, U. Nagashima, Parallel molecular dynamics simulation of a protein., *Parallel Computing*, **27**, 977-987 (2000).
- [9] T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, Y. Akiyama, M. Uebayasi, K. Kitaura, Fragment molecular orbital method: application to polypeptides., *Chem. Phys. Lett.*, **318**, 614-618(2000).
- [10] Y. Komeiji, T. Nakano, K. Fukuzawa, Y. Ueno, Y. Inadomi, T. Nemoto, M. Uebayasi, D.G. Fedorov, K. Kitaura, Fragment molecular orbital method: application to molecular dynamics simulation, 'ab initio FMO-MD'., *Chem. Phys. Lett.*, **372**, 342-347(2003).
- [11] 中田吉郎、滝沢俊治、萩野峰正、宇野雅美、分子動力学計算システム PEACH の Windows 環境への移植とその応用、*J. Comput. Chem. Jpn.*, **2**, 4, 149-154(2003).
- [12] <http://www-unix.mcs.anl.gov/~ashton/mpich.nt/>
- [13] T. Meehan, and K. Straub, Double-stranded DNA stereoselectively binds benzo(a)pyrene diol epoxides., *Nature*, **277**, 410-412(1979).
- [14] <http://www.rcsb.org/pdb/>