

2009  
7/22



## アドバンスソフト技術セミナー 材料設計支援システムの現状と開発計画

### フラグメント分子軌道法計算ソフトウェアAdvance/ABINIT-MPについて

アドバンスソフト株式会社  
技術第2部 主事研究員  
日野 理

4.

### 講演内容

- **ABINIT-MP開発の経緯**
- **フラグメント分子軌道法(FMO法)とは**
- **生体分子シミュレーションへの応用-相互作用解析-**
  - HIVプロテアーゼ-リガンド複合体への応用
  - インフルエンザノイラミニダーゼ-リガンド複合体への応用
- **ABINIT-MP Version 3.2で導入される新機能**
  - 密度汎関数理論 (Density Functional Theory : DFT)
  - 高速MP2計算 (Resolution of the Identity法 : RI法)
- **今後導入予定の機能**
  - QM/MMによる構造最適化機能
  - DFT、MP2による構造最適化機能
  - 励起状態計算機能



## ABINIT-MP開発の経緯(1)

- **「戦略的基盤ソフトウェアの開発」プロジェクト(戦略プロジェクト)**  
平成14年度～平成16年度  
量子化学に基づく生体分子-化学物質相互作用解析ソフトウェアとしてBioStationの開発が行われる。ABINIT-MPはその量子化学計算エンジン
- **「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクト(革新プロジェクト)**  
平成17年度～平成19年度  
戦略プロジェクトで開発されたものをベースとして、計算機能、計算速度の改善が行われる  
アドバンスソフト株式会社が商用ライセンス許諾を受けAdvance/BioStationとして販売開始
- **「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクト**  
平成20年度～  
計算機能のさらなる高度化、高速計算アルゴリズムの導入



3

## ABINIT-MP開発の経緯(2)

### 戦略、革新プロジェクトで開発された主要機能

- FMO-Hartree-Fock計算
- FMO-MP2計算
- 多層化FMO計算(活性部位をMP2計算、その他をHF計算)
- XUFF (eXtended Universal Force Field) による高精度古典力場計算
- FMO-QM/MM (QM:FMO/MM:XUFF) 計算
- PDBフォーマットから直接FMO計算が可能
- フラグメント間相互作用エネルギー解析機能
- 高効率な並列計算(並列化率～99.95%)



4

## フラグメント分子軌道法(FMO法)とは(1)

### 量子化学シミュレーションのコスト

- 量子化学計算にかかるコスト(時間) vs. 分子サイズ
- 実験的計算:水分子クラスター-6-31G基底

H<sub>2</sub>O × 1



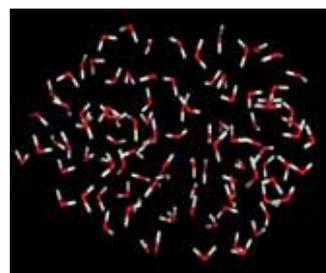
HF 0.16 sec  
MP2 0.07 sec

H<sub>2</sub>O × 10



HF 59.8 sec  
MP2 33.8 sec

H<sub>2</sub>O × 100



HF 48201.3 sec  
MP2 3.7 days

- ◆ 量子化学計算のスケーリングは非常に大きい 分子サイズの4乗~5乗に比例
- ◆ 生体分子を量子化学で扱うのはきわめて非現実的



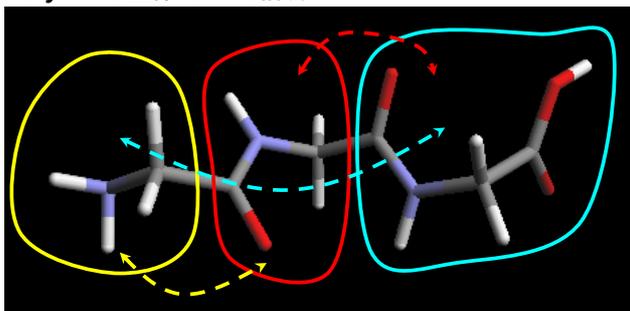
5

## フラグメント分子軌道法(FMO法)とは(2)

### フラグメント分子軌道(FMO)法 北浦和夫博士(1998)

- 巨大分子を分割して個々に量子化学計算を行う
  - フラグメントペア(ダイマー)計算による補正
- FMO法は、なぜ機能するのか
- 巨大分子を複数のフラグメントの集合体(クラスター)とみなす
  - 3クラスター間の多体相互作用がダイマー計算によって全て考慮される

Glycine3量体のFMO計算



- ◆ フラグメント計算の手順はほぼ同じ。
  - ◆ フラグメントペアについて量子化学計算を行い、各フラグメントとフラグメントペアの電子密度から全電子密度を再構成する。
- |         |                 |
|---------|-----------------|
| HF      | -696076.054 mEh |
| FMO-HF  | -696075.026 mEh |
| MP2     | -697442.951 mEh |
| FMO-MP2 | -697441.407 mEh |



~ 200残基程度のタンパク質の量子化学計算が1日程度で計算可能になる

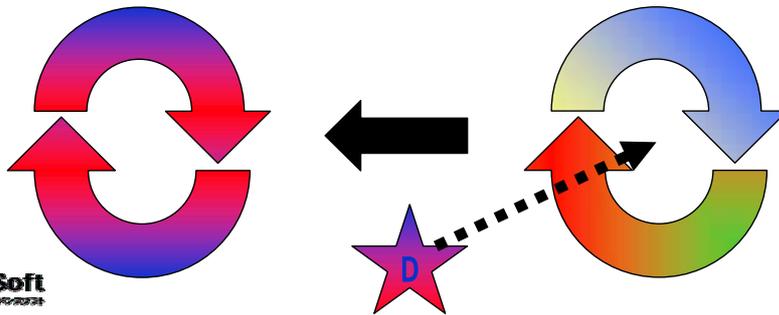
6

## 創薬の考え方

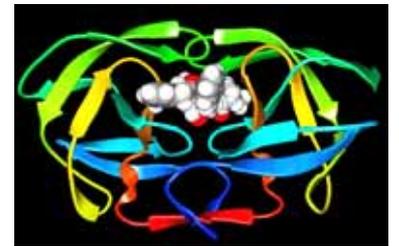
「薬」という視点から生命(人間)を考える 主として有機化合物と水から成る自律的な化学反応サイクル  
病気とは 化学反応サイクルが“不安定”になること  
薬とは サイクルに投入し、安定性を回復させる化学物質  
良く効く薬 化学反応を支配する生体分子によく“くっつく”化学物質

健康=安定なサイクル

病気=不安定なサイクル



HIV-1プロテアーゼダイマー  
ロピナビル複合体:1MU1



HIVの複製をブロック

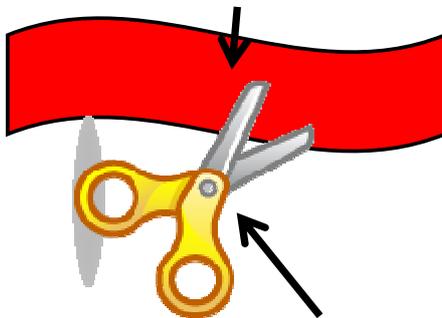


7

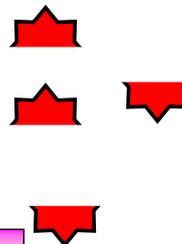
# 生体分子シミュレーションへの応用-相互作用解析- HIVプロテアーゼ-リガンド複合体への応用(1)

## エイズウィルスの増殖プロセス

生体内タンパク質



ウィルスの部品



エイズウィルスプロテアーゼ

エイズウィルス

エイズウィルスプロテアーゼは、ハサミのようにウィルスの部品となるタンパク質を生体タンパク質から切り取る。この部品の生産が活発なら、ウィルス増殖も活発となる。



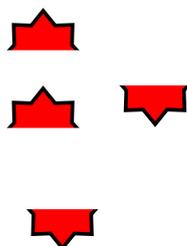
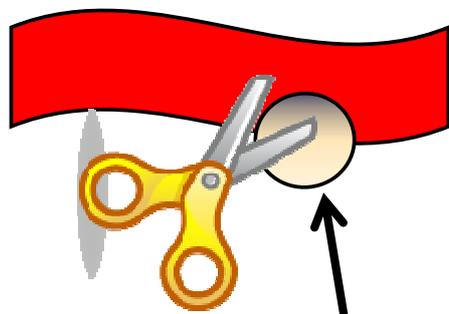
8

# 生体分子シミュレーションへの応用-相互作用解析- HIVプロテアーゼ-リガンド複合体への応用(2)

## プロテアーゼ阻害剤による増殖抑制

生体内タンパク質

ウィルスの部品



プロテアーゼ阻害剤

エイズウイルス

プロテアーゼ阻害剤は、プロテアーゼ(ハサミ)に結合して、ハサミの動きを止める(阻害)。これにより、ウィルス増殖が止まる



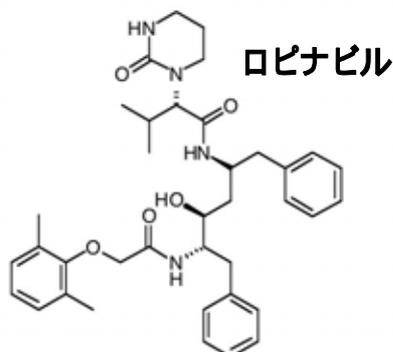
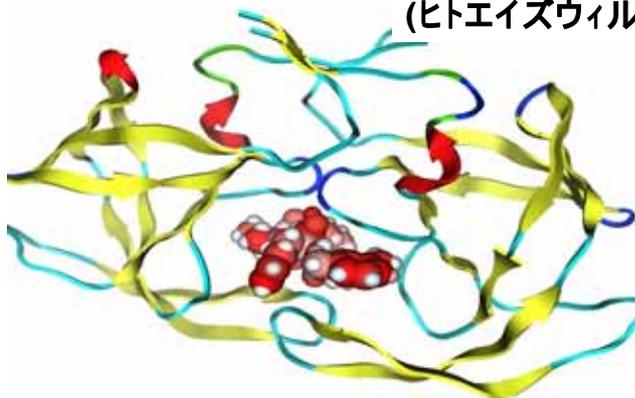
9

# 生体分子シミュレーションへの応用-相互作用解析- HIVプロテアーゼ-リガンド複合体への応用(3)

PDBID:1MUJ

Human immunodeficiency virus

(ヒトエイズウイルスプロテアーゼ+ロピナビル)



リガンド-タンパク質の結合エネルギー  $E = 76.772(\text{kcal/mol})$

リガンドと強く結合するアミノ酸残基 相互作用エネルギー(kcal/mol)

Asp34 -22.2

Asp30 -22.1

Gly58 -9.88

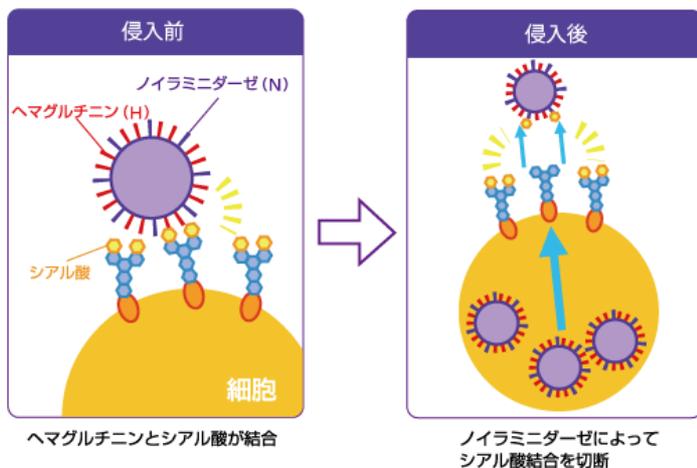
Ile57 -7.41



10

# 生体分子シミュレーションへの応用-相互作用解析- インフルエンザノイラミニダーゼ-リガンド複合体への応用(1)

インフルエンザウイルスと糖鎖



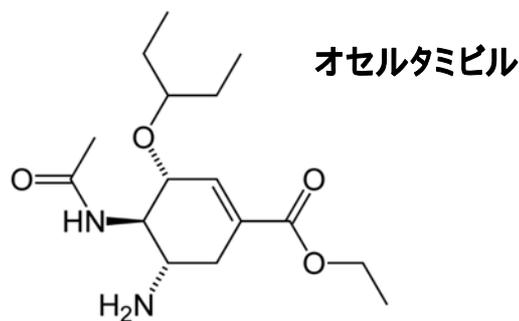
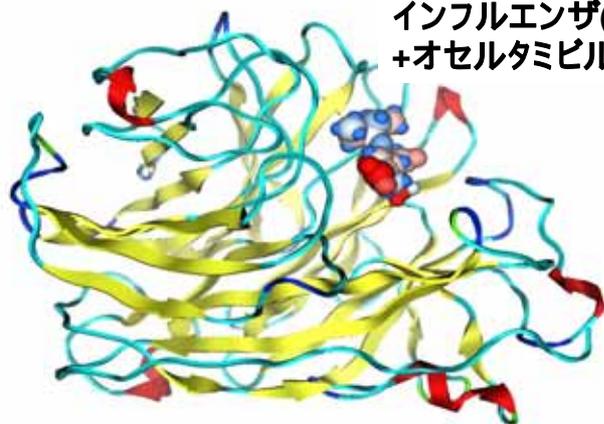
技術開発機構ホームページより引用  
<http://app2.infoc.nedo.go.jp/kaisetsu/bio/bio05/>

- 細胞表面のシアル酸とヘマグルチニンを結合
- 細胞内へ進入、増殖
- 細胞外への脱出 **ノイラミダーゼで結合を切断**



# 生体分子シミュレーションへの応用-相互作用解析- インフルエンザノイラミニダーゼ-リガンド複合体への応用(2)

PDBID:2HT7  
インフルエンザ(H5N1型)ノイラミニダーゼ  
+オセルタミビル(タミフル)複合体



リガンド-タンパク質の結合エネルギー **E = 227.812 (kcal/mol)**

| リガンドと強く結合するアミノ酸残基 | 相互作用エネルギー (kcal/mol) |
|-------------------|----------------------|
| ARG371            | -77.0797             |
| GLU119            | -76.5796             |
| ARG292            | -28.3382             |
| GLU227            | -28.3008             |

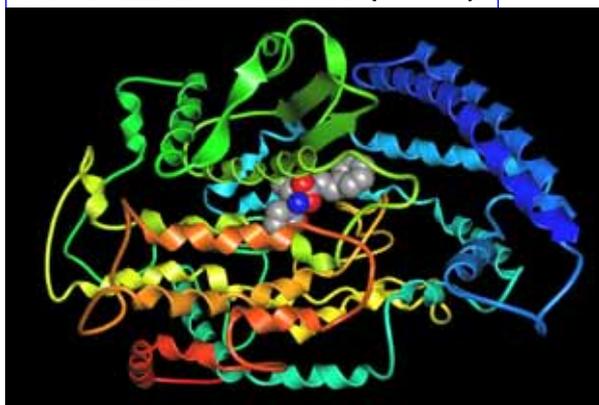


# ABINIT-MP Version 3.2で導入される新機能 密度汎関数理論 (Density Functional Theory: DFT) (1)

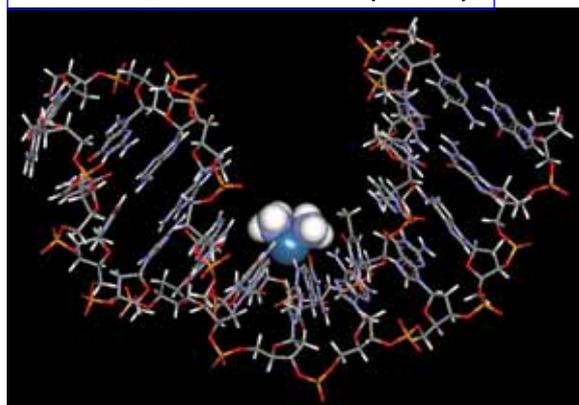
## DFTの特長

- 量子化学計算のde facto standard (Gaussian, GAMESS, etc.)
- 低計算コストで高精度な計算が可能 ( $\sim O(N^3)$ )
- 有機分子のみならず、金属を含む分子でも高精度計算可能
- Gaussian、GAMESSに導入された密度汎関数のほぼ全てが使用可能

高血圧症薬エナラプリル(1UZE)



抗がん剤カルボプラチン(1A84)

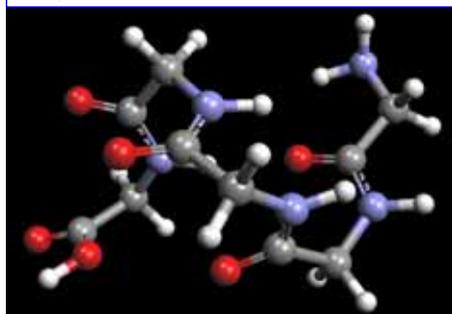


13

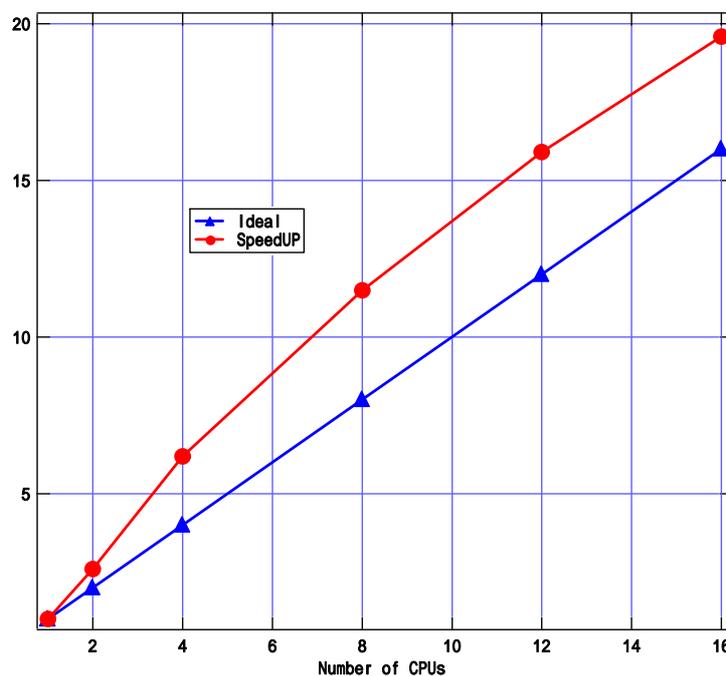
# ABINIT-MP Version 3.2で導入される新機能 密度汎関数理論 (Density Functional Theory: DFT) (2)

## ABINIT-MP/DFT計算における並列化効率

Glycine5量体/B3LYP/6-31G



16並列程度ではスーパーリニアを達成  
(SGI/ALTIX350/Intel Fortran使用)



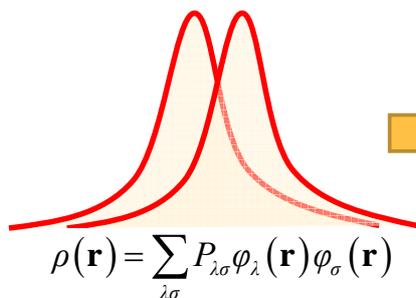
14

# ABINIT-MP Version 3.2で導入される新機能 高速MP2計算 (Resolution of the Identity法:RI法) (1)

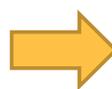
## RI法の高速化の原理

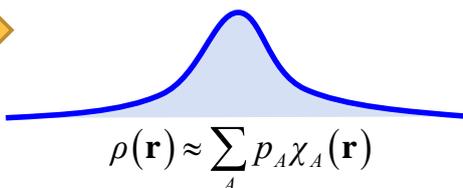
- 電子密度分布関数 通常の高ウス型関数で展開する
- 2電子積分(4中心積分) 2中心積分、3中心積分に分解

電子反発積分計算のスケールリングが  
 $O(N^4)$ から $O(N^3)$ になる!!

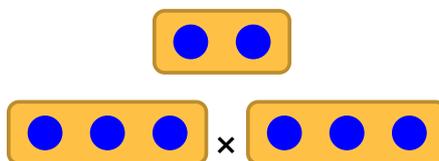
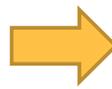
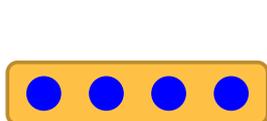


$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \phi_{\lambda}(\mathbf{r}) \phi_{\sigma}(\mathbf{r})$$



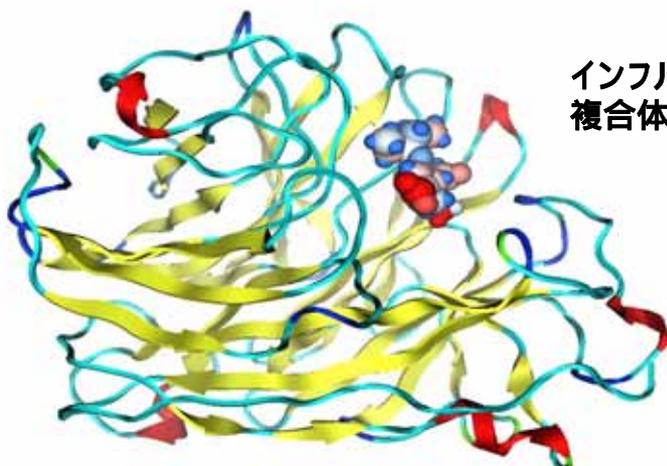


$$\rho(\mathbf{r}) \approx \sum_A P_A \chi_A(\mathbf{r})$$



15

# ABINIT-MP Version 3.2で導入される新機能 高速MP2計算 (Resolution of the Identity法:RI法) (2)



インフルエンザノイラミニダーゼ-リガンド  
複合体のFMO-MP2/RIMP2計算

## 計算時間の比較

|             | MP2(秒)  | RI-MP2(秒) |
|-------------|---------|-----------|
| Monomer MP2 | 511.5   | 40.4      |
| Dimer MP2   | 21941.2 | 2266.4    |
| 計           | 22452.7 | 2746.4    |

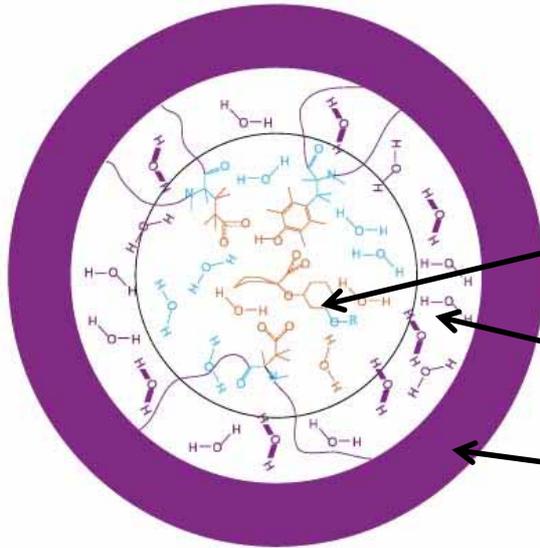
8.2倍の高速化



16

## 今後導入予定の機能 QM/MMによる構造最適化機能

Encyclopedia of Computational Chemistry, Springerより引用  
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/emrw/9780470845011/ecc/article/cca026/current/html>



QM/MMによる酵素反応シミュレーションモデル

QM(量子化学)による構造最適化領域  
 MM(分子力学)との化学結合あり

QM(量子化学)による構造最適化領域  
 MM(分子力学)との化学結合なし

MM(分子力学)による構造最適化領域

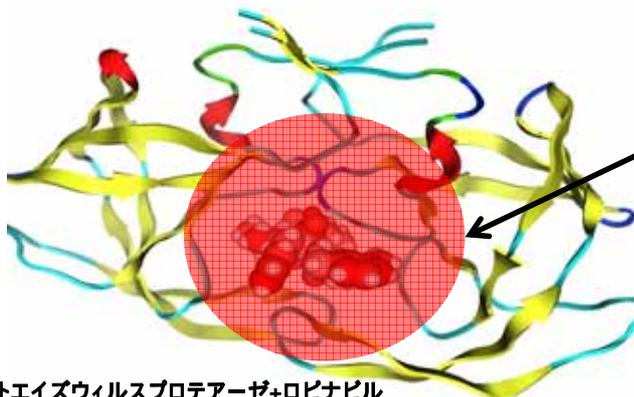
### QM/MM計算の特長

- 全領域についてQM計算するよりもはるかに高速
- 分子の局所的性質が重要な場合、良い近似である
- 環境を考慮した他の方法(連続溶媒モデル等)にない分子固有の性質を反映した計算が可能



17

## 今後導入予定の機能 DFT、MP2による構造最適化機能



ヒトエイズウィルスプロテアーゼ+ロピナビル

詳細な相互作用解析シミュレーション

- 電子相関(小さな相互作用)考慮
- 精密な構造モデル DFT、MP2による構造最適化が必要

### DFT、MP2による構造最適化計算の特長

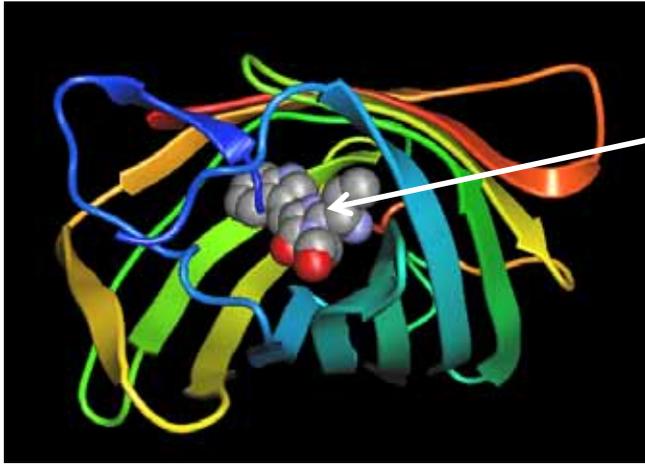
- DFT 計算量は電子相関計算においては最も少ないが非常に精密な構造予測が可能である
- MP2 計算量はDFTに比較して大きいですが、ファンデルワールス相互作用、CH- 相互作用のような弱い相互作用の記述が正確。計算速度についてはRI法の導入によって大幅に改善可能



18

# 今後導入予定の機能

## 励起状態計算機能



GFP (Green Fluorescent Protein):1CV7の発色団

- FMO-CIS/RPA/TDDFTによって、生体分子中の発色団の励起スペクトル計算が可能
- GFPのみならず、新規な蛍光タンパク質の分子設計にも応用可能

### FMO法+励起状態計算法 (CIS、RPA、TDDFT) の特長

- 生体分子の励起状態計算が可能。しかも従来主流だったQM/MM計算によるシミュレーションと異なり、分子全体の量子論的扱いが可能
- 蛍光タンパク質だけでなく、発色団を持つ機能性光分子全般への応用が可能 (光捕集デンドリマー等)

