

マルチスケール法：複雑分子系の計算科学

Keyword: マルチスケール法

1. はじめに

マルチスケール法は、大規模で複雑な分子系を対象としたハイブリッド型の計算法である。その基本であるQM/MM法では、分子系の主要部をなす量子系 (Quantum Mechanics, QM) と周辺部をなす古典系 (Molecular Mechanics, MM) の組み合わせによって、計算を飛躍的に加速できる。^{1,2)} 周辺部には粗視化モデルや連続体モデルなどを併用することもある。このようなマルチスケール法の登場は、量子化学と分子動力学の融合を後押しし、計算機による仮想実験である分子シミュレーションという現代的潮流を生んだ。その功績者である Karplus, Warshel, Levitt の三氏に 2013 年ノーベル化学賞が贈られた。本稿ではこの分野の発展を振り返り、現状を概観する。

2. 背景

Dirac が 1929 年の論文中で述べた考え方「物理学のほとんど、化学のすべての数学的理論に必要な基礎理論はこのように今では完全に分かっている。困難は、ただ、これらの法則を厳密に適用すると複雑すぎて解ける望みのない方程式に行きついてしまうことにある。したがって、量子力学を応用するための実用的な近似方法を発展させ、過度な計算を行うことなしに、複雑な原子集合体の主だった性質を説明できるようになることが望ましい」³⁾ は以後の量子化学の支柱となった。初期の量子化学の目的は化学結合の定性的理解で、フロンティア軌道が π 電子系の反応を司

ることを福井謙一が発見したことはそのハイライトである。

しかし、計算機の登場以降、より定量的解析を可能とする計算科学の時代へと移っていった。特に、分子軌道法や密度汎関数法に対する ab initio (第一原理) 計算が急速な発展を遂げた。これは、原子核配置 \mathbf{R} をパラメータとし、多電子系 \mathbf{r} に関する時間に依存しない Schrödinger 方程式

$$\hat{H}(\mathbf{r}; \mathbf{R})|\Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle = V(\mathbf{R})|\Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle \quad (1)$$

を、近似的なりにも経験に頼らずに解く手段である。ここに、ハミルトニアン $\hat{H}(\mathbf{r}; \mathbf{R})$ は電子の運動エネルギーと電子と核に働く静電相互作用からなる。こうして、ポテンシャル $V(\mathbf{R})$ の極小点にあたる安定構造や、鞍点にあたる遷移状態構造を求め、そのエネルギー値を得たり、電子波動関数 $\Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R})$ の電磁場応答を計算して、分光学的性質を求めたりすることができる。ab initio 計算は、Gaussian などの汎用ソフトウェアの普及とともに広く認知されるようになり、クラスター展開法など、最新の計算法による計算結果は、少なくとも小規模の分子系については、実験を凌駕するほどに精緻化した。

さらに、Newton の運動方程式

$$M_I \ddot{\mathbf{R}}_I = -\nabla_I V(\mathbf{R}) \quad (2)$$

を数値的に解くことによって、時々刻々の各原子 (I) の運動を追跡することができる。これを ab initio 分子動力学法という。現代の大型計算機では、数百原子程度、数百ピコ秒程度の計算が可能である。長時間 T の平均

$$\bar{X} \approx \frac{1}{T} \int_0^T \langle \Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R}(t)) | \hat{X}(\mathbf{r}; \mathbf{R}(t)) | \Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R}(t)) \rangle dt \quad (3)$$

は、エルゴード仮定を介して統計力学と結びつく。温度制御や圧力制御を可能にする分子動力学法が確立したおかげで、温度・圧力下の固体や液体などの凝集系の諸物性 (X) を求められる。こうして、理論単独による「要素的研究」から、理論と計算の融合による「仮想実験」へと転換した。これを分子シミュレーションという。この分野では、例えば、ピーカーの中で起こる溶液反応の微視的振る舞いを、実験室とほぼ同じ条件の分子シミュレーションで「観測する」研究が行われ始めている。

3. マルチスケール法

このように目覚ましい計算科学の発展を受け、医薬品や機能材料などを対象とした「役立つ応用研究」への期待が自然に高まってきた。しかし、医薬品ではタンパク質、機

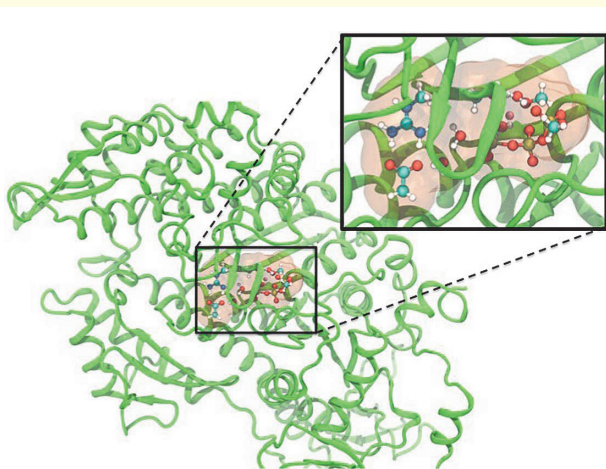


図1 ATPを酵素ポケットに含んだミオシンのQM/MM計算。主要部は黒枠内で球棒表示したATPおよびATPに隣接したアミノ酸残基(62原子)からなり、周辺部はリボン表示したミオシンの骨格構造(11,546原子)からなる。電子状態計算により得られた電子密度面を茶色で示す。山本典史氏の提供による。

能材料は固液界面というように、大規模で複雑な分子系が相手であるので、最新の大型計算機をもってしても時間がかかりすぎてしまう。そこで、これを解決する簡便なQM/MM法の利用が劇的に増えている。⁴⁾ QM/MMハミルトニアンは、電子状態計算を行う主要部Aの寄与(q-数)と分子力場計算を行う周辺部Bの寄与(c-数)の和で与えられる。

$$\hat{H} = \hat{H}_{\text{QM}}(\mathbf{r}_A; \mathbf{R}_A, \mathbf{R}_B) + H_{\text{MM}}(\mathbf{R}_A, \mathbf{R}_B) \quad (4)$$

A-B間の相互作用を全て H_{MM} に含める力学的挿入法や、A-B間のうち静電相互作用のみを \hat{H}_{QM} に含める電子挿入法など、いくつかのバリエーションがあるが、あらわに扱う電子 \mathbf{r}_A は主要部に限るのが特徴である。^{5,6)}

例として、エネルギー伝達酵素ミオシンによるアデノシン三リン酸(ATP)の加水分解反応のQM/MM計算を図1に示す。Grigorenkoらは、ATPに隣接する水分子間を介したプロトン伝導によって、この反応が効率よく起こるプロセスを解明した。⁷⁾

4. 最近の研究：方法論

マルチスケール法では、これまで応用が先行し、方法論はむしろ発展途上にある。特に、主要部と周辺部の領域分割のあり方について活発な議論が続いている。ここでは、その一端として、溶液系の境界問題を紹介したい。⁸⁾

図2に示したイオン水溶液では、熱拡散運動のため、そのままでは主要部(中心イオンとその付近の水分子)と周辺部(その他の水分子)の領域分離が保たれず、QM/MM属性変化を考慮する必要がある。この場合、従来はQM/MM属性が連続変化する平均ポテンシャル V_{IJ}^{avg} を用いた効率の低い計算法が使用されていた。しかし、統計的解析に限れば、このQM/MM属性変化を近似なしに除去できることがその後判明した。ポイントは、正準集合において

$$\begin{aligned} \int d\mathbf{R} X e^{-\beta V_{IJ}^{\text{avg}}} &= \int d\mathbf{R} X (f_{IJ} e^{-\beta V_{IJ}} + f_{JI} e^{-\beta V_{JI}}) \\ &= 2 \int d\mathbf{R} X f_{IJ} e^{-\beta V_{IJ}} = 2 \int d\mathbf{R} X e^{-\beta \tilde{V}_{IJ}} \end{aligned} \quad (5)$$

が成り立つことである。式(5)は \tilde{V}_{IJ} のもとでの統計平均は V_{IJ}^{avg} のもとでの統計平均と等しいことを表す。一行目の等式は平均ポテンシャル V_{IJ}^{avg} の定義を表している。二行目の等式ではIとJの添え字を交換してまとめた上で、有効ポテンシャル $\tilde{V}_{IJ} = V_{IJ} - \beta^{-1} \log f_{IJ}$ を導入している。このとき、バイアスポテンシャル $-\beta^{-1} \log f_{IJ}$ で熱拡散運動を抑制して領域分離を促進し、属性変化を除去できる。こうして、分子動力学を \tilde{V}_{IJ} 上で行えば、QM/MM計算は常に一つの構造 V_{IJ} だけで済むので高効率になる。

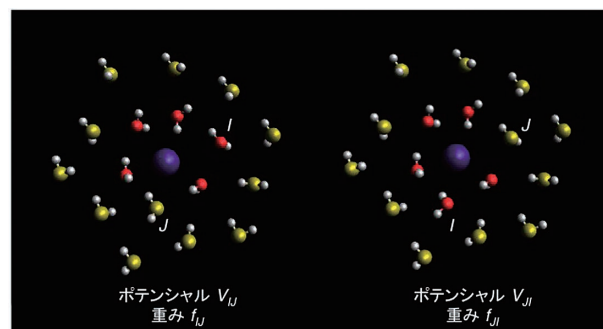


図2 イオン水溶液のQM/MM分子動力学計算。左図は、その瞬間的構造。イオン(紫色)とその近くの5つの水分子(酸素原子が赤色のもの)を主要部、その他の水分子(酸素原子が黄色のもの)を周辺部にとっている。右図は、中心イオンから最も遠い主要部分分子(I)と、最も近い周辺部分分子(J)の座標を入れ替えた構造。平均ポテンシャル V_{IJ}^{avg} は、左右の構造のポテンシャル V_{IJ} および V_{JI} に対して、それぞれに重み f_{IJ} および f_{JI} を与え、式(5)を用いて加重平均したものである。一方、有効ポテンシャル \tilde{V}_{IJ} は、左図のみのポテンシャル V_{IJ} にバイアスポテンシャル $-\beta^{-1} \log f_{IJ}$ を加えたものである。 $f_{IJ} = f(\mathbf{R}_I, \mathbf{R}_J)$ は分子配置 \mathbf{R} に対して連続で正値をもつ関数で $f_{IJ} + f_{JI} = 1$ を満たすものを選ぶ。実際には、中心イオン-原子I間距離 d_I と中心イオン-原子J間距離 d_J の差 $d_{IJ} = d_I - d_J$ を変数とするFermi関数 $f_{IJ} = e^{-\alpha d_{IJ}} / (e^{-\alpha d_{IJ}} + 1)$ を用いて、主要部と周辺部の領域分離を促進するようにする。 α はその強さを調節できるパラメータである。

5. 最後に

これまで、マルチスケール法は、計算科学の対象となる空間スケールを拡大し、従来は困難だった複雑分子系の研究を勇気づけてきた。計算科学にとって、次なる挑戦の一つは、時間スケールの壁をどうやって打ち破るかということではないだろうか。そのためには、情報科学など他分野のアイデアをうまく取り入れることも大事なかもしれない。

参考文献

- 1) A. Warshel and M. Levitt, *J. Mol. Biol.* **103**, 227 (1976).
- 2) M. J. Field, P. A. Bash, and M. Karplus, *J. Comp. Chem.* **11**, 700 (1990).
- 3) P. Dirac, *Proc. Royal Soc. (London), A* **123**, 714 (1929).
- 4) H. M. Senn and W. Thiel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 1198 (2009).
- 5) H. Lin and D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **117**, 185 (2007).
- 6) 志賀基之, 分子シミュレーション研究会会誌アンサンブル, **63**, 207 (2013).
- 7) B. L. Grigorenko et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104**, 7057 (2007).
- 8) M. Shiga and M. Masia, *J. Chem. Phys.* **139**, 044120 (2013).

志賀基之 <日本原子力研究開発機構システム計算科学センター
 shiga.motoyuki@jaea.go.jp>

(2017年6月8日原稿受付)