

スパコンで化学する

～化学反応から細胞内のタンパク質の動きまで～

スパコンを知る集い
2014/09/28, 大阪

理化学研究所杉田理論分子科学研究室、計
算科学研究機構、生命システム研究セン
ター

杉田有治

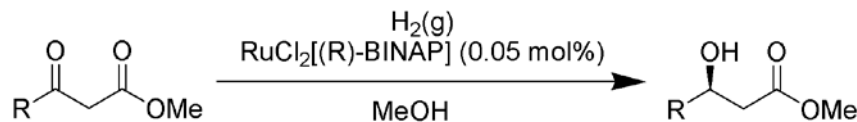
化学の王道

「化学」といえば「実験」

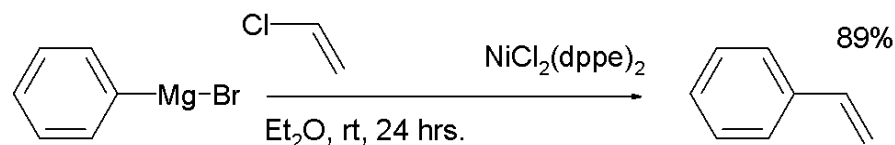


理研内山元素化学研究室

「化学」といえば「化学反応」



野依不斉水素化反応



玉尾クロスカップリング

有機化合物の合成や反応を解析する「**有機化学**」や、結晶や無機化合物の構造を探る「**無機化学**」などは伝統的な化学の分野です。

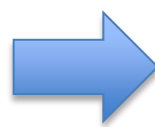
計算化学とは？

- 計算化学では、**物理の法則に従う理論式**に基づき、**計算機を用いたシミュレーション**を行います。



試験管やフラスコを使った実験

有機・無機化合物



計算機を用いたシミュレーション



計算可能な分子モデル

2つの計算化学の方法

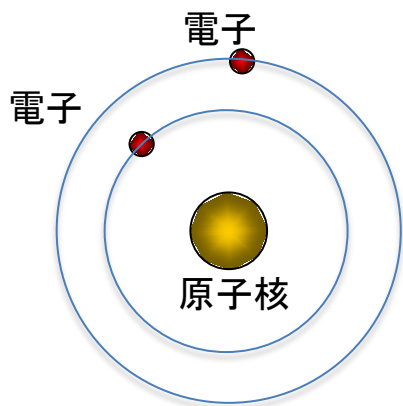
- 電子状態を扱う「**量子化学**」
- 分子の運動を扱う「**分子力学／分子動力学**」



量子化学

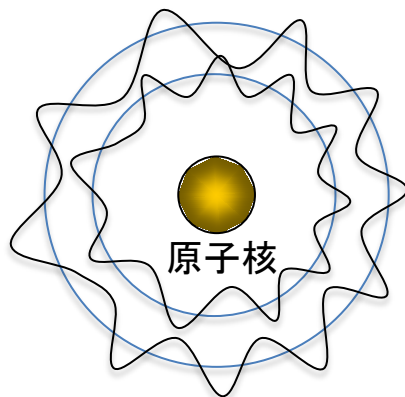
- 量子化学は、20世紀初めに作られた量子力学という物理を基盤とする理論・計算化学です。

He原子：
原子核と2つの電子



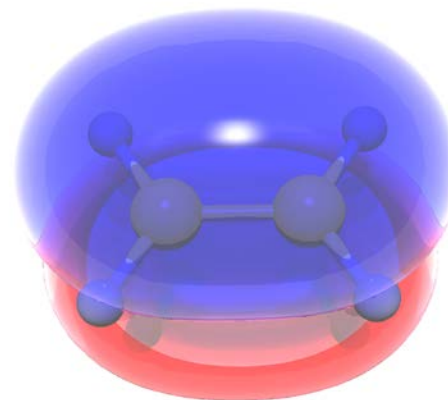
19世紀の考え方

電子や光は
粒子性と波動性の
2面性を持つ



量子力学の考え方

量子化学は、原子核の
周りの電子分布を与える
(エチレン分子の分子軌道)



水上渉博士(理研)提供

量子化学計算で用いる基本方程式は、シュレディンガー方程式と呼ばれます。

量子化学の先駆者達

- 量子化学の理論の発展によって、**化学反応過程**や真空中の小さな**分子の構造**など多くの化学現象が計算可能になりました。

ノーベル化学賞を受賞した量子化学者たち



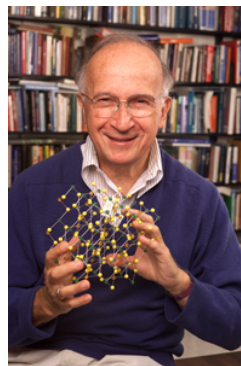
R. Muliken
(1966)

分子軌道法



福井謙一
(1981)

フロンティア
軌道理論



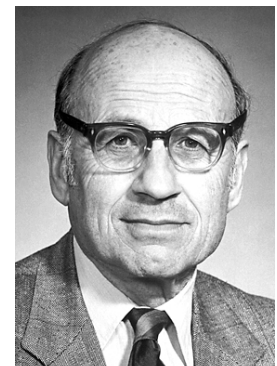
W. Hoffman
(1981)

化学反応過程
の理論



J. Pople
(1998)

非経験的
分子軌道法

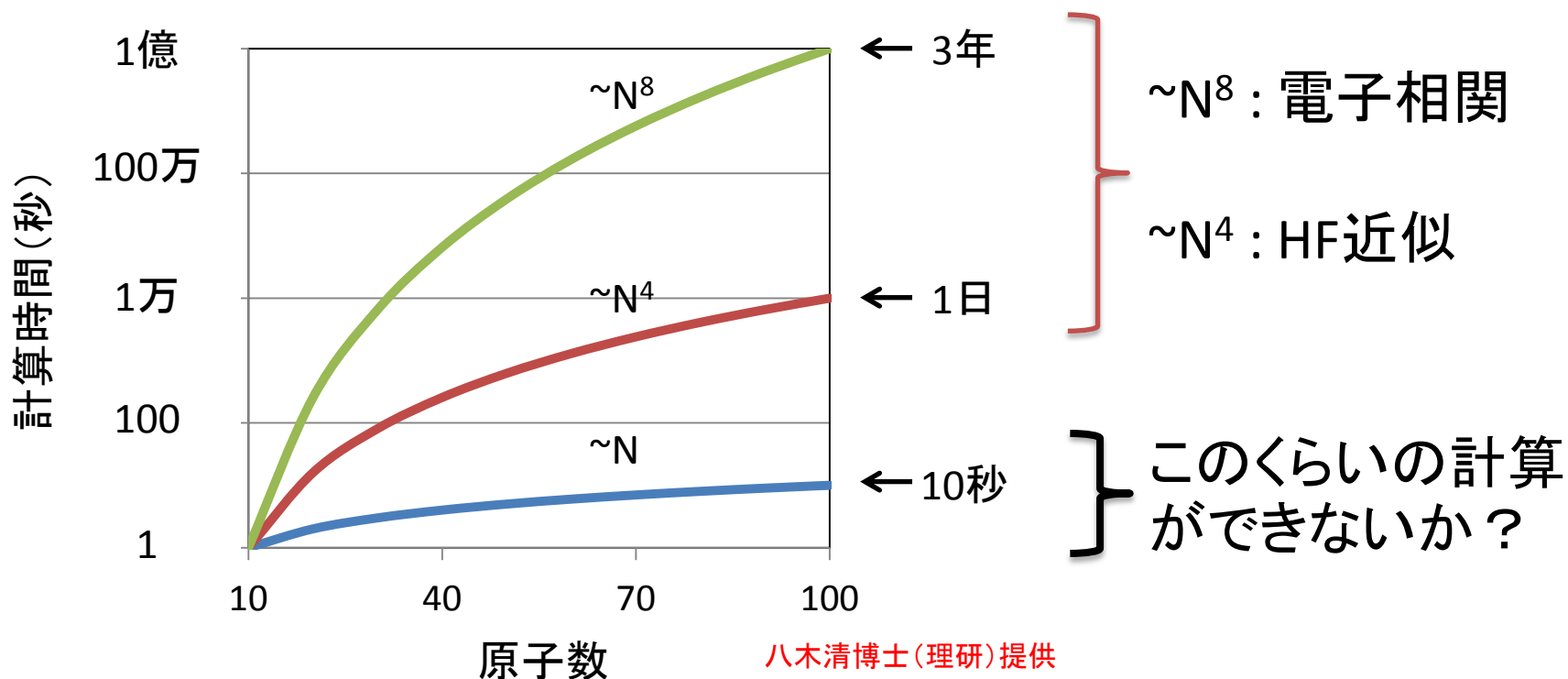


W. Kohn
(1998)

密度汎関数

量子化学計算の弱点

- 分子に含まれる原子の数が多くなると、計算時間が飛躍的に多くなるため、大きな分子の計算ができません。



- 複雑で大きな分子システムにも適用可能な、新しい(*) 計算手法はないだろうか？

2013年ノーベル化学賞



Martin Karplus 教授
(ハーバード大学)



Michael Levitt 教授
(スタンフォード大学)

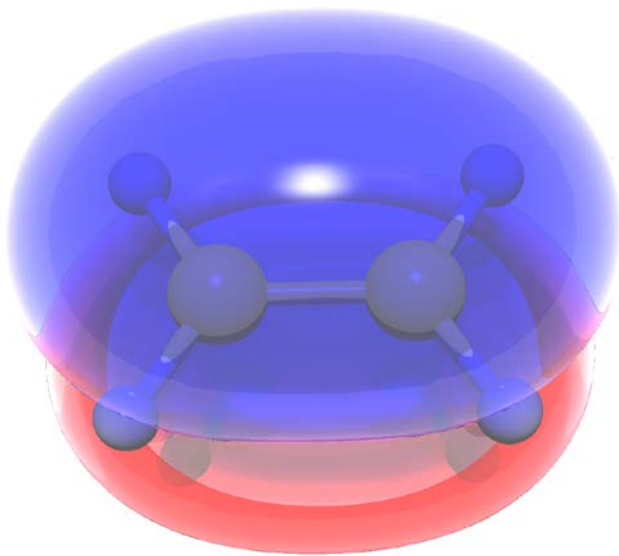


Arieh Warshel 教授
(南カルフォルニア大学)

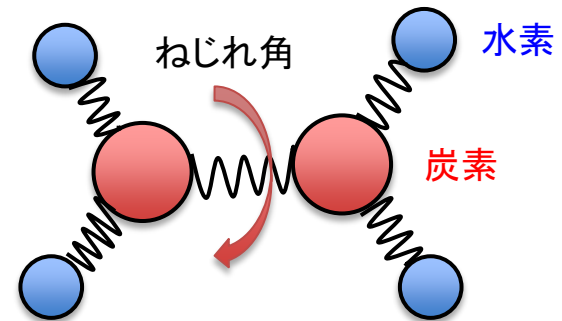
- 2013年のノーベル化学賞は、「**複雑な化学システムを解明するためのマルチスケールモデルの開発**」を行った3人の**計算化学者**に与えられました。

分子力学

- 分子システムの電子状態を毎回計算することなく、原子間に働く力をバネやねじれ角やクーロン力などの単純な関数で近似的に表現する方法が開発されました。



量子化学計算
(分子軌道)



分子力学での
エチレン分子の取り扱い

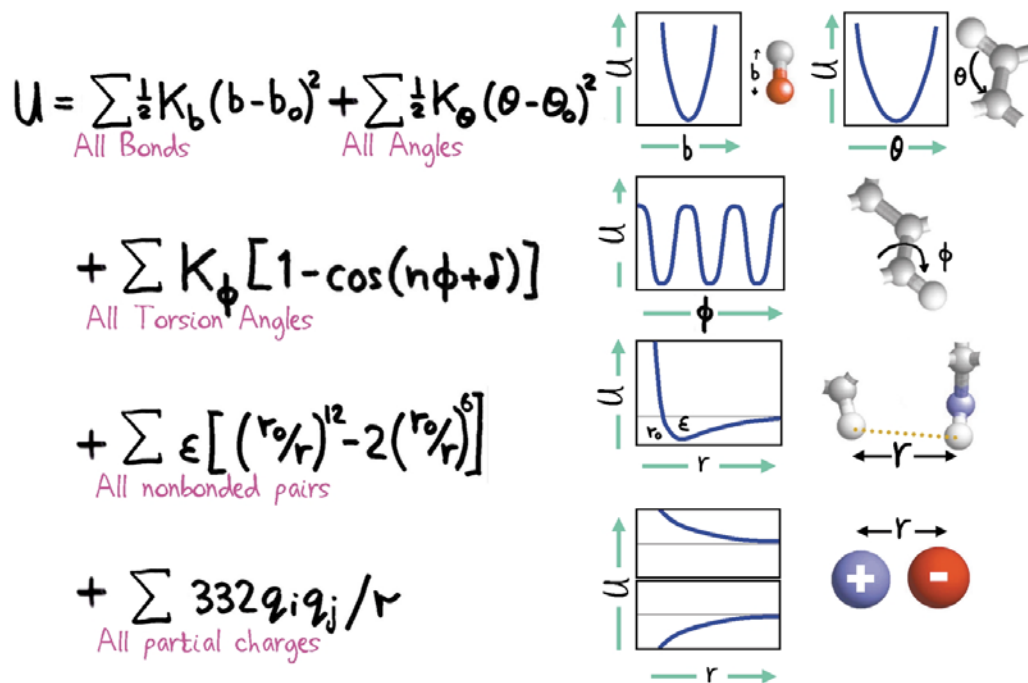


分子力学

A. Warshel M. Levitt

S. Lifson

- WarshelやLevittは、S. Lifson (Weismann研究所)とともに分子力学法で用いられる**ポテンシャル関数の開発**にも貢献しました。



この関数を微分することで、原子に働く力を計算できます。



分子力学では、エネルギーの評価、構造最適化、振動解析などを行います。

S. Lifson and **A. Warshel**, J. Chem. Phys. 49, 5116, 1968
M. Levitt and S. Lifson, J. Mol. Biol. 46, 269, 1969

分子力学と量子化学の比較

	量子化学	分子力学
計算の精度	◎	○
電子状態	◎	×
化学反応	◎	×
計算に要する時間	×	◎
大きな分子への適用	×	◎

- この2つの長所を組み合わせて、もっと良い方法ができないだろうか？この問いに答えるために開発されたのがマルチスケール法です。



A. Warshel M. Levitt



M. Karplus

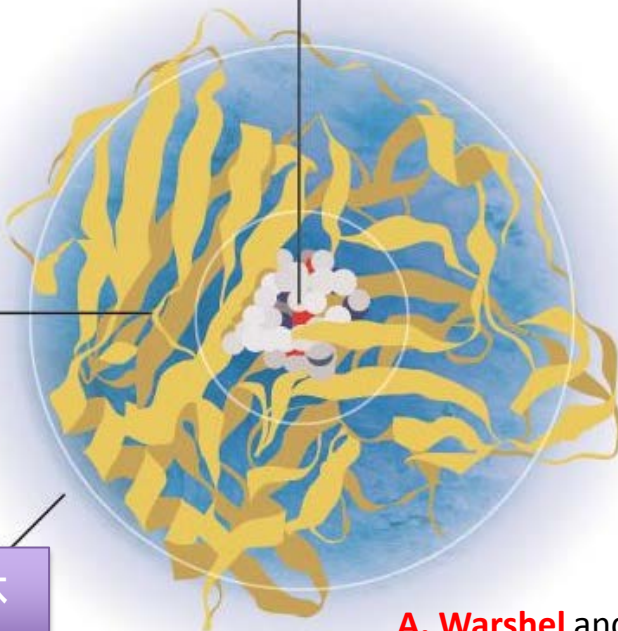
マルチスケール法

- 酵素反応のQM/MM計算：
 - 巨大なタンパク質である酵素の中で、化学反応に直接関わる部分(活性部位)のみを量子化学で、それ以外を分子力学で計算します。

活性部位を量子化学計算で扱う

酵素のその他の部分を分子力学で扱う

周囲の水は誘電体として扱う



この方法によって、高速かつ正確な計算が実現できるようになりました。

[A. Warshel](#) and [M. Karplus](#), JACS, 94, 5612, 1972

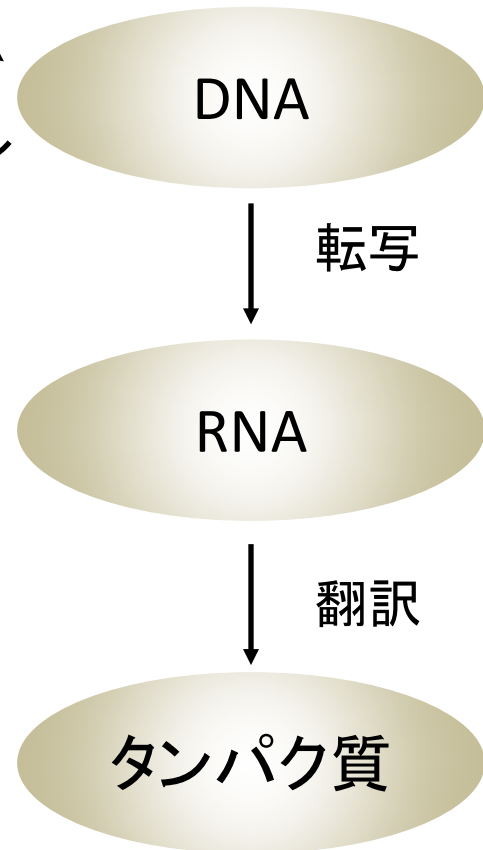
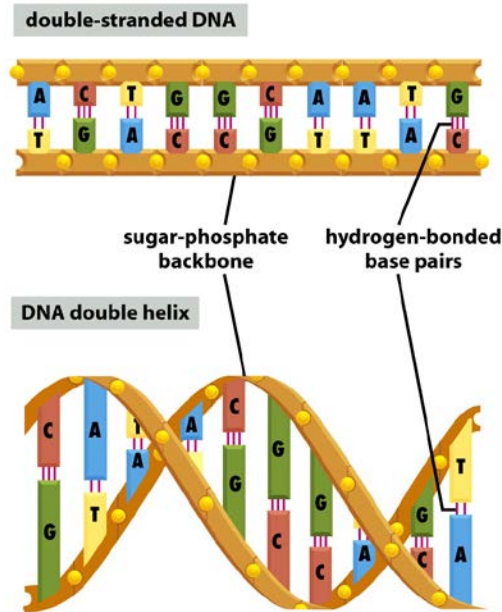
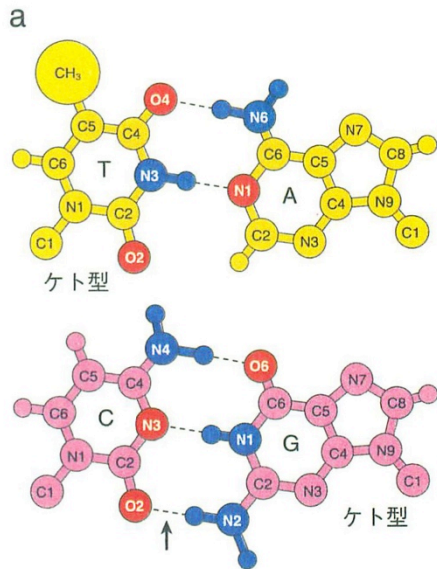
[A. Warshel](#) and [M. Levitt](#), J. Mol. Biol. 103, 227, 1976

DNAとタンパク質

遺伝情報に基づいて必要なタンパク質をつくる

DNAに含まれる遺伝情報：
4つの塩基の並び(配列)

複製 

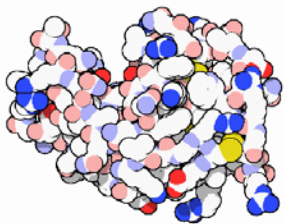


DNAは2重のらせん構造をとり、情報を複製する

いろいろなタンパク質とその形

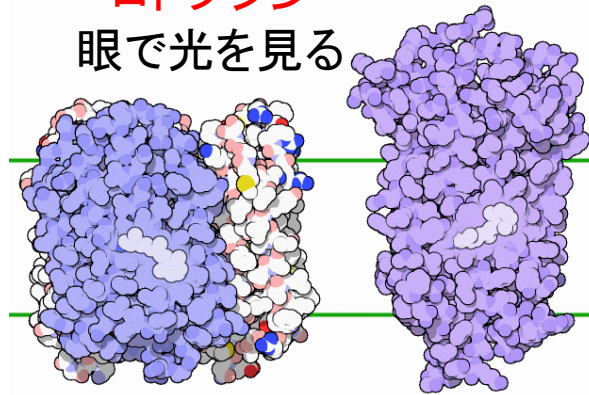
リゾチーム

細菌の膜を壊す



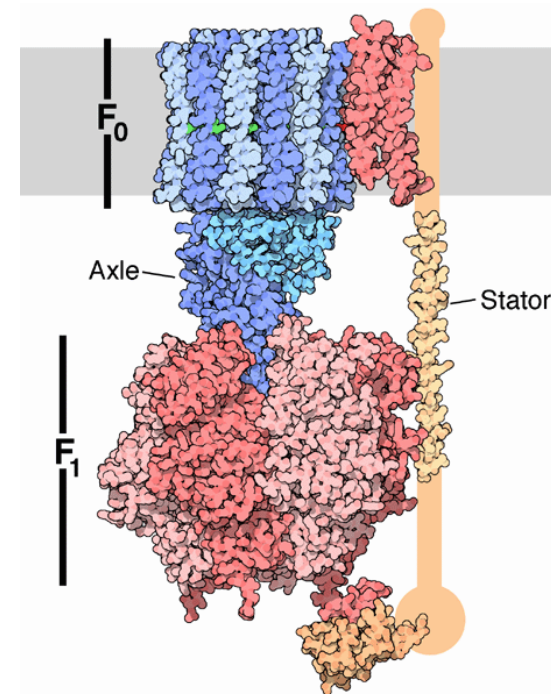
ロドプシン

目で光を見る



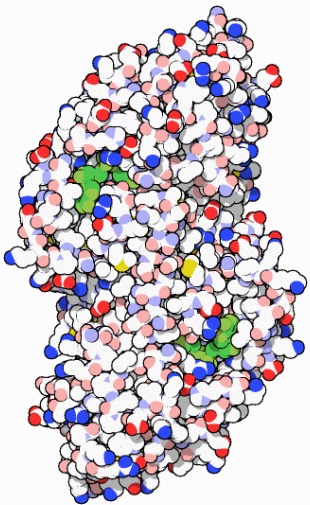
ATP合成酵素

細胞における反応過程
の動力を供給する
ATPの大半を作る



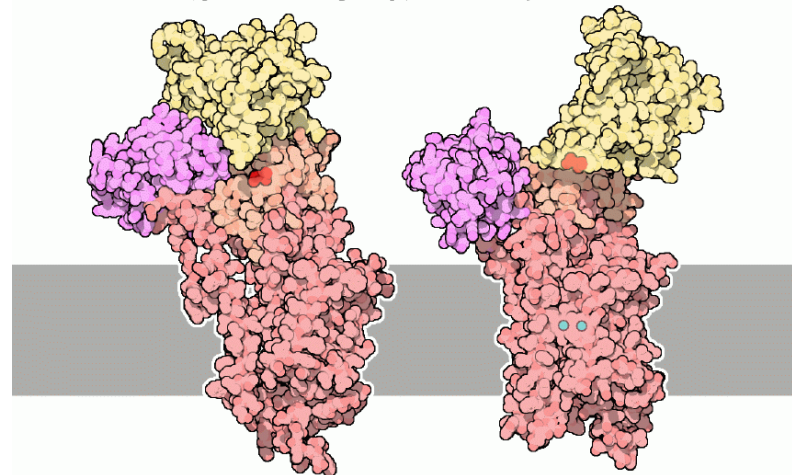
アルコール脱水素酵素

アルコールを解毒する



カルシウムイオンポンプ

筋肉の弛緩に必要



これは今回のノーベル化学賞の対象の仕事ではありません。

タンパク質の分子動力学

M. Karplus

- 1977年にKarplusは、McCammon、Gelinらとともに分子力学を発展させ、分子動力学法をタンパク質に初めて適用しました。

Nature Vol. 267 16 June 1977

585

articles

Dynamics of folded proteins

J. Andrew McCammon, Bruce R. Gelin & Martin Karplus

Department of Chemistry, Harvard University, Cambridge, Massachusetts 02138

The dynamics of a folded globular protein (bovine pancreatic trypsin inhibitor) have been studied by solving the equations of motion for the atoms with an empirical potential energy function. The results provide the magnitude, correlations and decay of fluctuations about the average structure. These suggest that the protein interior is fluid-like in that the local atom motions have a diffusional character.

RESULTS of X-ray crystallography provide a picture of a globular protein in its native conformation as a well defined, densely-packed structure. Other experimental data¹⁻¹² and theoretical considerations¹³⁻¹⁵ indicate that there is considerable local motion inside a protein at ordinary temperatures. Moreover, the structural data themselves show that significant residue or subunit displacements have an important role in the activity of proteins (for example, enzyme catalysis¹⁴, haemoglobin cooperativity¹⁵, immunoglobulin action¹⁶). To obtain a more complete understanding of proteins, it is essential to have a detailed knowledge of their dynamics. In spite of the considerable effort directed toward protein folding¹⁷, very little has

number of interactions which must be calculated and also permits larger steps in the trajectory calculation since the high frequency hydrogen vibrations have been eliminated. Integration of the equations of motion was performed by means of the Gear algorithm¹⁸ with time steps of 9.78×10^{-15} s. X-ray coordinates¹⁹ were used for the initial positions and the initial velocities were set equal to zero. After 100 equilibration steps, the stresses in the initial structure had partly relaxed and the system had an internal kinetic energy corresponding to a temperature of 140 K. At this point, all velocities were multiplied by a factor of 1.5 and 250 more equilibration steps were taken. The added kinetic energy ($250.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) partitioned itself between kinetic and potential terms during this interval, and an average kinetic temperature of 285 K was reached. The actual simulation consisted of 9,000 additional steps, corresponding to 8.8 ps. Some equilibration of the bond lengths, bond angles and electrostatic interactions continues during the first 3 ps of the simulation, producing a small rise in temperature. Over the whole simulation, the average temperature is 295 K and the total energy is well conserved, changing by only $0.7 \text{ kcal mol}^{-1}$.

In what follows we first describe results concerned with the

分子力場ポテンシャルを微分して、原子に働く力(F)を計算



I. Newton
(1642 – 1727)



ニュートンの運動方程式
 $F(\text{力}) = m(\text{質量}) \times a(\text{加速度})$



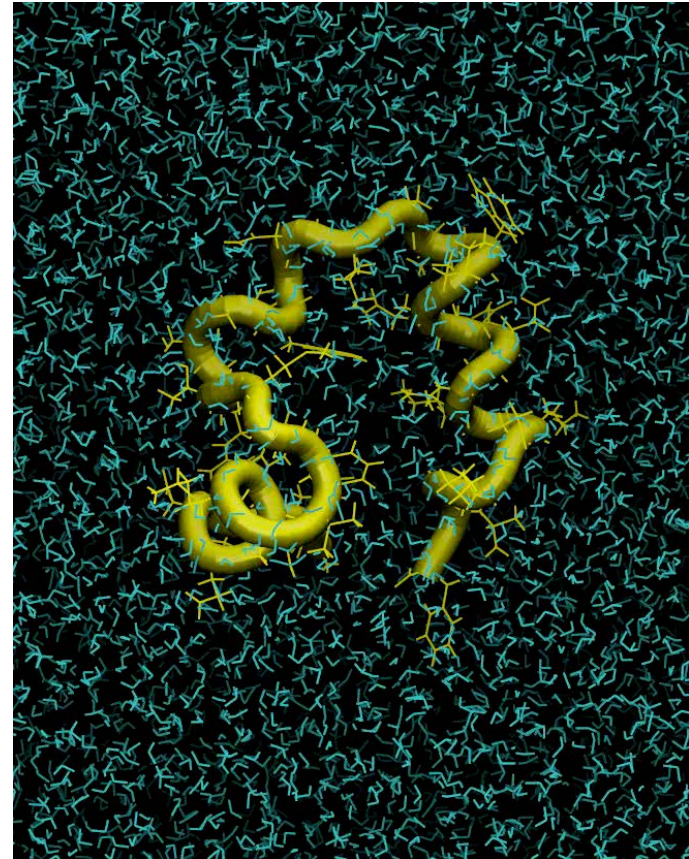
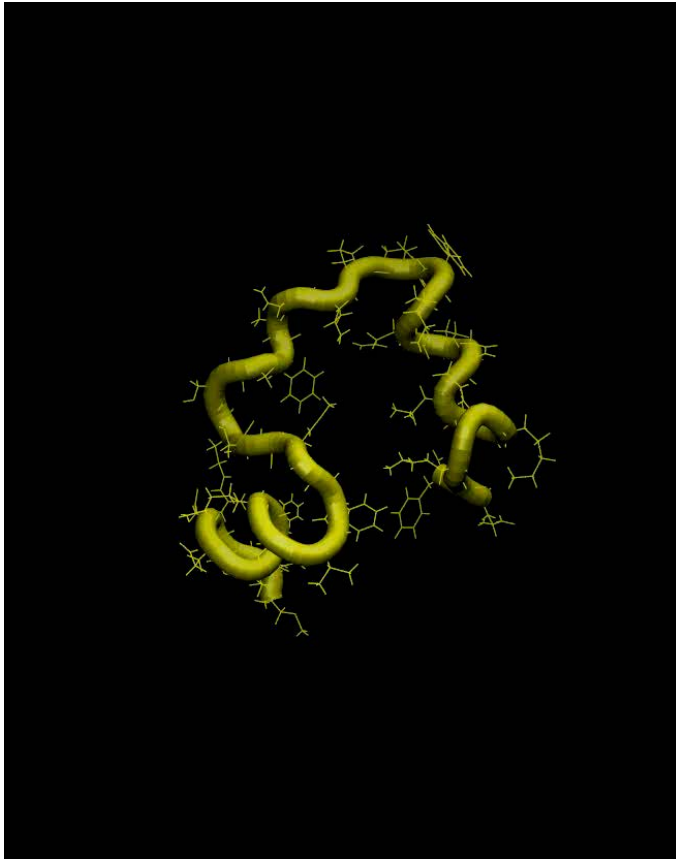
分子の運動を予測

タンパク質の分子動力学の発展

- 計算機の進歩に伴い、さらに複雑なシステムに関する分子動力学計算が可能になりました。

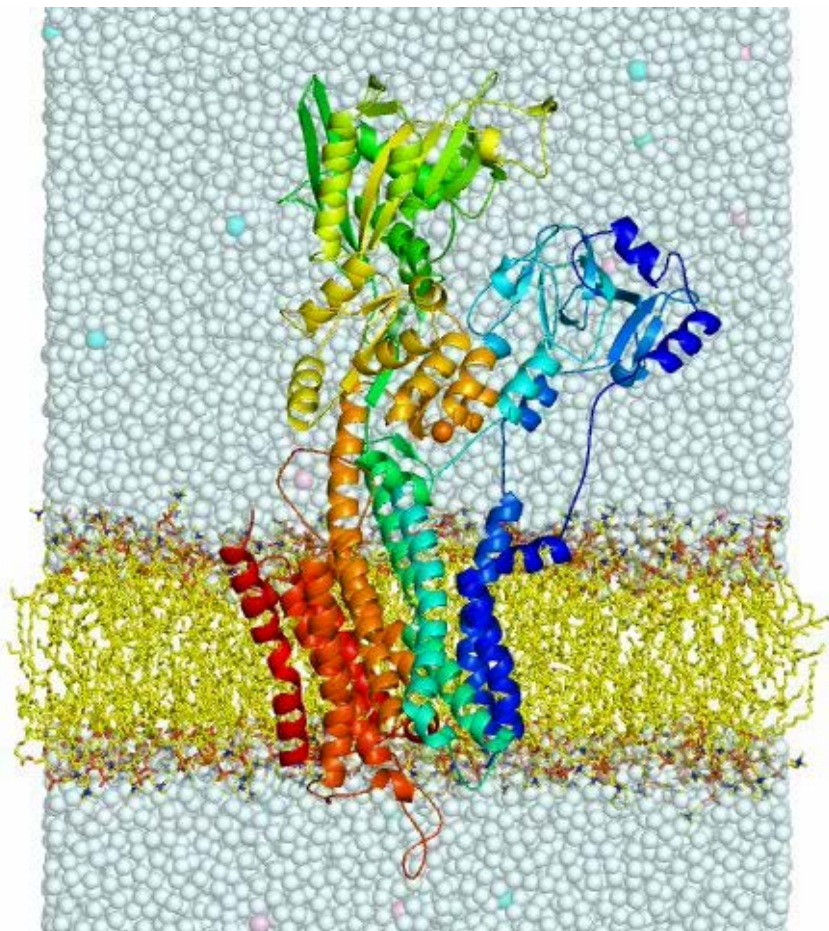
優一石博士(理研)提供の動画

真空中のタンパク質のMD(1970年代) 水中のタンパク質のMD(1990年代から)



計算機でタンパク質の動きを観る

イオンポンプの生体膜中での分子運動



シミュレーションの原子数

タンパク質の原子数: 約15000

生体膜の原子数: 約50000

水やイオンの原子数: 約200000

莫大な分子間相互作用

原子数 × 原子数

= 26万 × 26万

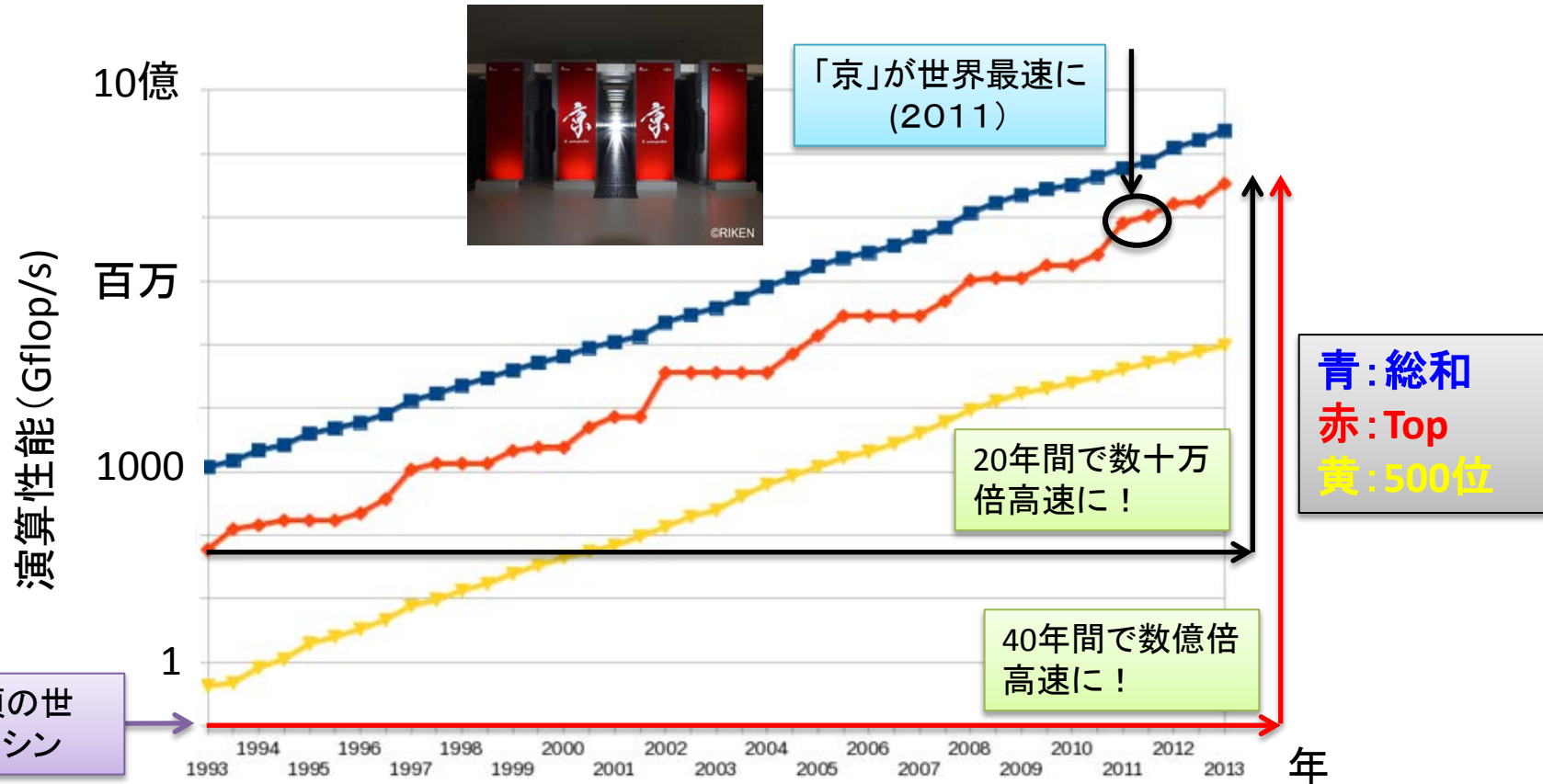
= 約600億回の計算量(毎ステップ)

1マイクロ秒の計算をするため

600億回(相互作用) × 10億回(繰り返し)

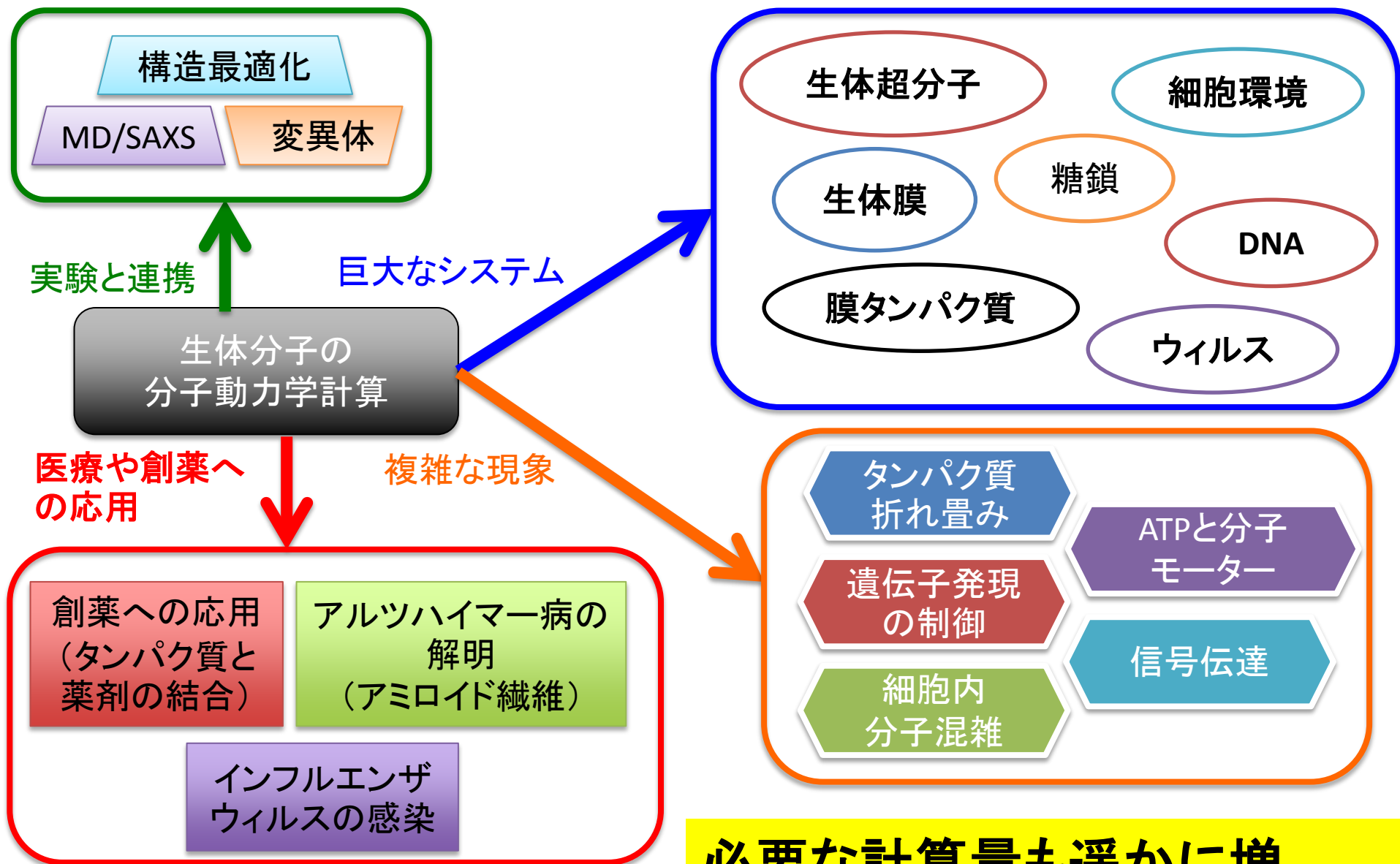
「京」やもっと速い計算機が必要

スパコンの進歩 (Top500)



- 今年のノーベル化学賞の研究が行われた時代 (1970年頃) と比べて、現在 (2013年) の世界最速の計算機のスピードは数億倍も高速になりました。

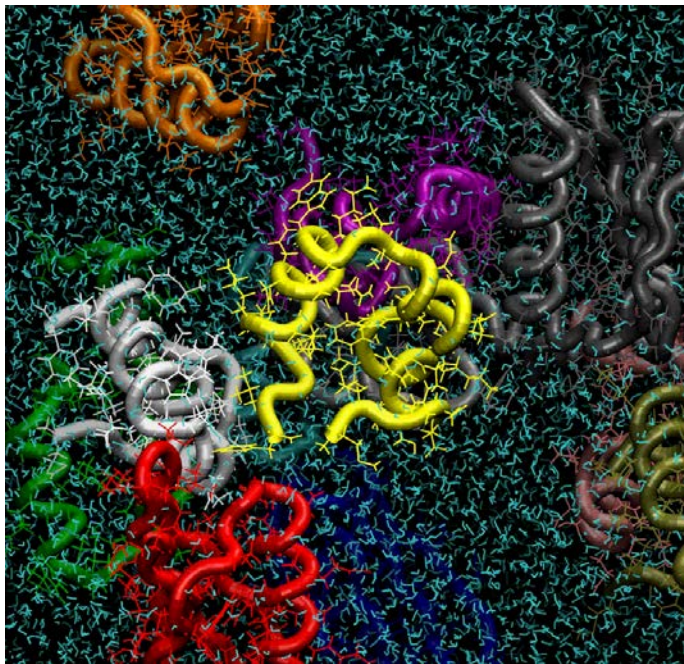
分子動力学計算の応用



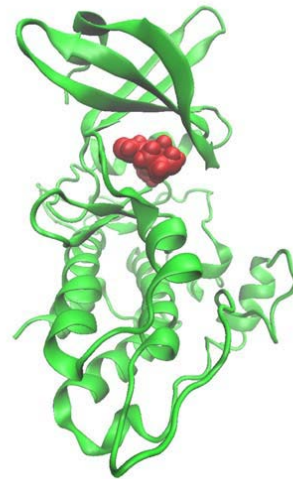
必要な計算量も遥かに増

「京」コンピュータを用いた 分子動力学シミュレーションの例

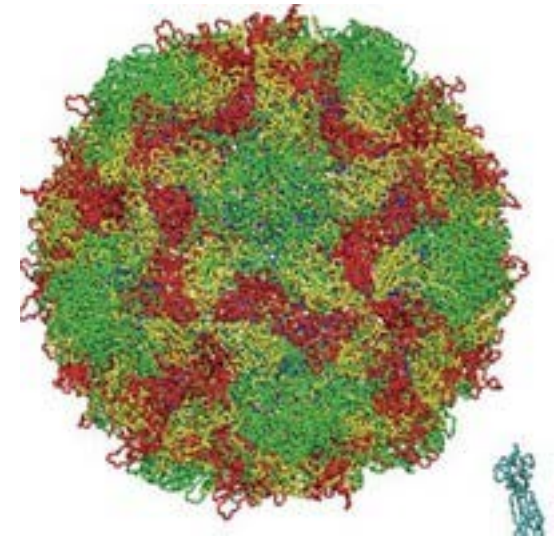
細胞内分子混雑のMD
杉田グループ(理研)



タンパク質と薬候補化合物
の自由エネルギー計算
藤谷秀章教授ら(東大)



ウィルスカプシドのMD
(1000万原子)
岡崎進教授ら(名大)



「京」を用いたシミュレーションは、1970年代の計算と比べると、分子サイズで数万倍、分子運動の時間としては数十万倍の規模になっています。しかし、基本的な概念や理論方程式は同じです。

ご清聴ありがとうございました。