

「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」  
平成 18 年度採択研究代表者

長岡 正隆

名古屋大学大学院情報科学研究科・教授

凝集反応系マルチスケールシミュレーションの研究開発

## 1. 研究実施の概要

凝集化学反応系シミュレーションの基盤技術を開発することが大きな狙いである。今年度(平成19年度)は必要な基盤技法と非経験的QM/MM-MD シミュレーションを可能とする**インターフェイスQM/MM-IF**の開発した。平成19年度は、この開発の第1段階が達成され、次年度以降の第2段階への基礎が確立した。一方、本年度は、新しい粗視化理論の開発を目的として、大規模原子運動情報から**粗視化パラメータ**を取り出す**粗視化変換技法**の開発と粗視化理論の構築を継続して進めた。本開発は基礎的かつ理論的な研究開発であるため、残りの全研究開発期間を費やす予定である。最後に、並行コンピューティング技法による凝集化学反応系シミュレーションの実現を目的として、**アンサンブルMD (EMD) 法**と、そのための**並行コンピューティング技法**の開発を進めた。前年度同様、予定した開発工程の順調な進捗が達成できており、第1段階の研究開発が達成できた。今後(平成20年度以降)は、評価研究を並行して進めるとともに、汎用システム化のための最適な設計と開発に向けた調整をしていく予定である。

## 2. 研究実施内容

(文中にある参照番号は4.(1)に対応する)

### ●研究実施項目：(テーマI) 凝集化学反応系シミュレーションの基盤技術の開発

凝集化学反応系シミュレーションの基盤技術を開発することを目指して、第一に、QM/MMハミルトニアン用**パラメータ調製ツール**の開発を継続した。第二に、半経験的QM/MM-分子動力学(MD)シミュレーションプログラム(ROAR2.1)を基礎に**自由エネルギー勾配法による構造最適化スキーム**のアルゴリズムを実装した。第三に、非経験的(ab initio)QM/MM-MD シミュレーションを可能とするため、ab initio 分子軌道(MO)法プログラムGAUSSIANと MD 法プログラムA

MBERとの**インターフェイスQM/MM-IF**の開発の技術的な基本方針を確定し、昨年度作成した $\beta$ 版を改良して、汎用に堪え得るQM/MM-IFを作成した。

#### § I-1. QM/MM-MDシミュレーション用パラメータ調製ソフトウェアの開発(パートI)

半経験的QM法(MND0-PM3法)を念頭にしたQM/MMハミルトニアン用の**パラメータ調製ツール(NoIsPM3)**の開発(含、実験値及び他の計算例の収集)を進め、設計指針を確定した。H19年度後半に、具体的な研究開発作業に移り、**NoIsPM3**で用いるべき評価関数を決定し有効性を確認した[14](一般分子(原子数可変)への拡張は継続中)さらに、QM溶質-MM溶媒間のQM/MMハミルトニアンの調製手法を開発した[15]。

#### § I-2. QM/MM-MDシミュレーションへの自由エネルギー勾配法の実装(パートI)

ROAR2.1に**自由エネルギー勾配法による構造最適化スキーム**のアルゴリズムを実装した。アルゴリズムの有効性を検討するため、プロトン移動反応[9,20]やNADHシトクロムb5(還元酵素)で生じるNADHからFADへの電子移動反応[11,13]について調査した。さらに、オイラー法に加えて、自由エネルギー二次微分を活用する手法として**L-BFGS法**を用いたアルゴリズムも検討してH20年度以降の開発に備えた。またアンモニア水和自由エネルギーの計算において溶質分極の重要性を明らかにした[16]。さらにメチルリチウムオリゴマーのTHF中における安定性の解析を進めた[19]。

#### § I-3. QM/MM-MDシミュレーション・インターフェイスの開発

ab initio分子軌道(MO)法プログラムGAUSSIANとMD法プログラムAMBERとの**インターフェイス(QM/MM-IF)**のアルゴリズム設計を完成した。その後、コンピュータ実行環境を整備した上で、**試作版QM/MM-IF( $\beta$ 1版)**の完成に向け改良をすすめて、一層汎用に堪え得るQM/MM-IF(コード名:**gaussFG**)を作成した。また、QM/MM-MDシミュレーション結果(例えば、HIVプロテアーゼインヒビタ複合体[12]などの解析に寄与する**電荷割り当て法**の開発を進めた[2,22]。他方、有機化学分野[1]や錯体化学分野[7,10]における適用性を探るため調査研究も進めた。

### ●研究実施項目:(テーマII)凝集化学反応系シミュレーションに基づいた粗視化理論の開発

新しい粗視化理論の開発を目的として、QM/MM-MDシミュレーションを具体例(HF水溶液、アンモニア水溶液など)に適用した。それと同時に、大規模原子運動情報(個別原子の位置・運動量の**時系列データ** $\{r_i(t), p_i(t)\}$ )から**粗視化パラメータ**(数密度分布や温度分布など)を取り出す**粗視化変換技法**を研究開発した。得られた時空数密度分布を入力初期分布として、**最大エントロピー原理**等(主成分解析や独立成分解析など)に基礎をおいた体系的な**時空分布再構成技法**の研究開発を開始し、粗視化理論の構築を進めた。

#### § II-1. MDシミュレーション・データの粗視化理論の開発

QM/MM-MDシミュレーションを具体例(HF水溶液、アンモニア水溶液など)に適用できる環境設備を完成しプログラム開発計画を実行に移した。H18年度末に導入したPCクラスターシステムを用いて、H19年度後半から、数値計算を実行し大規模

原子運動情報（個別原子の位置・運動量の時系列データ  $\{r_i(t), p_i(t)\}$ ）の蓄積をした。大量データの保存のための圧縮方法を検討した。また、タンパク質・共溶媒・主溶媒からなる全原子マイクロモデルと各成分間のマイクロ相互作用から、分子認識 [4, 6] や共溶媒の補償効果 [3, 5] というマルチスケール問題を粗視化して理解した。

## § II-2. 最大エントロピー法等による再構成技法の開発

粗視化パラメータ（数密度分布や温度分布など）を取り出す粗視化変換技法を開発するための基本的概念整備を進めた。最大エントロピー原理に基礎をおいた体系的な時空分布再構成技法（細視化技法）に関する文献調査をした。その結果、最大エントロピー法に限らず、他の再構成技法（独立成分分析や主成分解析の適用）を採用することも検討すべきであるという結論に達した。励起後のフッ化水素の振動緩和に関する中間的な研究成果を得た [21]。

## ●研究実施項目：（テーマⅢ）並行コンピューティングによる凝集化学反応系シミュレーションの実現

並行コンピューティング技法による凝集化学反応系シミュレーションの実現を目的として、或る熱力学的状態に対応する一つの初期位相分布から組織的に選ばれた多数の初期条件群から開始した MD 計算を、複数の(multi-)CPU(あるいはノード、コア)からなる計算機サーバーで並行して実行させるアンサンブルMD (EMD) 法を開発した。合わせて、そのための並行コンピューティング技法を開発した [17, 18]。

## § III-1. 並行コンピューティングによる統計情報生成の技術開発と効率化

或る熱力学的状態に対応する一つの初期位相分布から組織的に選ばれた多数の初期条件群から開始した MD 計算を、複数の(multi-)CPU(あるいはノード)からなる計算機サーバーで並行して実行させるアンサンブルMD (EMD) 法の基本設計を進めた。同時に関連した並行コンピューティング技法の開発を試作版アプリケーションの作成を継続して進めた。ネットワークトラフィック軽減のために、各計算ノードに一次情報を保存するようにアプリケーション設計を変更した（階層化アルゴリズム技法）[17]。並行コンピューティングに密接に関連する特徴的グリッドシステムに対する結合コンパクト差分法を開発した [8]。

## 3. 研究実施体制

### (1)「長岡」グループ

① 研究分担グループ長:長岡 正隆(名古屋大学大学院情報科学研究科、教授)

② 研究項目

研究実施項目:(テーマ I)凝集化学反応系シミュレーションの基盤技術の開発

1. QM/MM-MDシミュレーション用パラメータ調製ソフトウェアの開発 (パート I)

2. QM/MM-MDシミュレーションへの自由エネルギー勾配法の実装 (パート I)
3. QM/MM-MDシミュレーション・インターフェイスの開発

研究実施項目: (テーマII) 凝集化学反応系シミュレーションに基づいた粗視化理論の開発

1. MDシミュレーション・データの粗視化理論の開発
2. 最大エントロピー法等による再構成技法の開発

研究実施項目: (テーマIII) 並行コンピューティングによる凝集化学反応系シミュレーションの実現

1. 並行コンピューティングによる統計情報生成の技術開発と効率化

#### 4. 研究成果の発表等

##### (1) 論文発表(原著論文)

###### <Published>

1. C.H.Suresh, N.Koga, "Aromaticity Driven Rupture of CN and CC Multiple Bonds", in *Frontiers of Computational Science. Proceedings of the International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005*, Y.Kaneda, H.Kawamura, M.Sasai, Eds. (Springer Verlag; Berlin Heidelberg), 137-142, Mar. 2007.
2. K.Yamada, N.Koga, "Theoretical Analysis of Intramolecular Interaction", in *Frontiers of Computational Science. Proceedings of the International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005*, Y.Kaneda, H.Kawamura, M.Sasai, Eds. (Springer Verlag; Berlin Heidelberg), 253-257, Mar. 2007.
3. I.Yu, M.Nagaoka, "Elongation of Water Residence Time at the Protein Interior in Aqueous Solution with Ectoine", in *Frontiers of Computational Science. Proceedings of the International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005*, Y.Kaneda, H.Kawamura, M.Sasai, Eds. (Springer Verlag; Berlin Heidelberg), 269-273, Mar. 2007.
4. K.V.Radhakrishnan, S.Anasa, E.Suresh, N.Koga, C.H.Suresh, "Molecular Recognition in an Organic Host-Guest Complex: CH $\cdots$ O and CH $\cdots$ p Interactions Completely Control the Crystal Packing and the Host-Guest Complexation", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **80**, 484-490, Mar. 2007.
5. I.Yu, Y.Jindo, M.Nagaoka, "Microscopic Understanding of Preferential Exclusion of Compatible Solute Ectoine: Direct Interaction and Hydration Alteration", *Journal of Physical Chemistry B*, **111**, 10231-10238, Aug. 2007.
6. M.Tadokoro, T.Inoue, S.Tamaki, K.Fujii, K.Isogai, H.Nakazawa, S.Takeda, K.Isobe, N.Koga, A.Ichimura, K.Nakasuji, "Mixed-Valence States Stabilized by Proton

Transfer in a Hydrogen-Bonded Biimidazolate Rhenium Dimer”, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **46**, 5938-5942, Aug. 2007.

7. M.Nagaoka, Y.Ohta, H.Hitomi, “Theoretical Characterization of Coordination Space: Adsorption State and Behavior of Small Molecules in Nanochanneled Metal-Organic Frameworks via Electronic State Theory, Molecular Mechanical and Monte Carlo Simulation”, *Coordination Chemistry Reviews*, **251**,21-24, 2522-2536, Nov. 2007.
8. K.Matsuoka, K.Ishii, “Combined Compact Difference Scheme for the Grid System in which the Boundary is located between Regular Grid Points”, *Theoret. Applied Mech. Japan*, **56**, 471-480, Dec. 2007.

**<In press>**

9. T.Asada, T.Takahashi, S.Koseki, “Theoretical Study of Environmental Effects for Proton Transfer Reaction through the Peptide Bond in a Model System”, *Theoret. Chem. Acc.*, in press, 2007.
10. T.Hisashima, T.Matsushita, T.Asada, S.Koseki, A.Toyota, “Tetra-hydrides of the Third-row Transition Elements: Spin-orbit Coupling Effects on Geometrical Deformation in WH<sub>4</sub> and OsH<sub>4</sub>”, *Theoret. Chem. Acc.*, in press, 2007.
11. T.Asada, S.Nagase, K.Nishimoto, S.Koseki, “Molecular Dynamics Simulation Study on Stabilities and Reactivities of NADH Cytochrome B5 Reductase”, *J. Phys. Chem. B*, in press, 2008.
12. C.H.Suresh, A.M.Varghes, K. P.Vijayalakshmi, N. Koga, “Role of Structural Water Molecule in HIV Protease-Inhibitor Complexes: A QM/MM Study”, *J. Comp. Chem*, in press, 2008.

**<Submitted for publication>**

13. T.Asada, S.Nagase, K.Nishimoto, S.Koseki, “Simulation Study of Interactions and Reactivities between NADH Cytochrome b5 Reductase and Cytochrome b5”, *J. Mol. Liq. (Special Issue)*, submitted for publication, 2008.

**<To be published>**

14. Y.Koyano, Y.Nakagawa, N.Takenaka, M.Nagaoka, “Modified Semiempirical PM3 Approach: Improving Description of Charge Distribution”, *J. Phys. Chem. A*, to be published, 2008.
15. N.Takenaka, Y.Koyano, Y.Nakagawa, M.Nagaoka, “Hydrated Structures of Small Molecules via Free Energy Gradient Method: Importance of Lennard-Jones Parameters on Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Simulation”, *J. Phys. Chem. A*, to be published, 2008.
16. N.Takenaka, Y.Koyano, M.Nagaoka, “Microscopic Hydration Mechanism in the

- Ammonia Dissolution Process: Importance of the Solute QM Polarization”, *J. Chem. Phys.*, to be published, 2008.
17. M.Takayanagi, C.Iwahashi, M.Nagaoka, “Time-resolved Structural Changes and Thermal Diffusion during the Incipient Relaxation Process of Photodissociated MbCO by Ensemble Perturbation Method”, *J. Phys. Chem. C*, to be published, 2008.
  18. I.Yu, M.Takayanagi, M.Nagaoka, “Intrinsic Alteration in the Partial Molar Volume on the Protein Denaturation: Surficial Kirkwood-Buff Approach”, *J. Phys. Chem. B*, to be published, 2008.
  19. Y.Ohta, A.Demura, T.Okamoto, M.Nagaoka, “Dissociation Free Energy Profile Between Methyllithium Tetrameric and Dimeric Aggregation in THF Solution”, *J. Phys. Chem. B*, to be published, 2008.
  20. T.Asada, M.Nagaoka, S.Koseki, “Combined QM/MM Studies of the Intracluster Reaction  $\text{NO}+(\text{H}_2\text{O})_n \rightarrow \text{H}_3\text{O}+(\text{H}_2\text{O})_{n-2}(\text{HONO})$  at  $n = 4$  and  $5$ ”, *Chem. Phys. Lett.*, to be published, 2008.
  21. T.Okamoto, M.Nagaoka, “Coarse-grained Approach to Nonequilibrium Molecular Dynamics II: Application to Relaxation Process of Vibrationally Excited HF in Aqueous Solution”, *Chem. Phys. Lett.*, to be published, 2008.
  22. K.Yamada, N.Koga, “Atomic Charges derived from Coulomb Interaction through MD Simulation”, *J. Amer. Chem. Soc.*, to be published, 2008.