

「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 20 年度)は、これまで開発してきた基盤技法を基礎として、非経験的 QM/MM-MD シミュレーションを可能とする QM/MM-インターフェイス(QM/MM-IF) (2009 年公開予定)を開発した。一方、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。その結果、開発工程は順調に進捗し、第 1 段階の研究開発が達成できた。最後に、本年度も、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。平成 21 年度は、現実系への応用とフィードバックなどの評価研究を並行して進めると共に、これまでに確定した基本設計のもとに汎用システム化のための研究開発を進めていく予定である。

### 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 1 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 2 に、半経験的 QM/MM-分子力学(MD)シミュレーションプログラム(ROAR2. 1)に実装した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 ab initio 版へ実装する準備をした。第 3 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 AMBER とのインターフェイス QM/MM- I F の開発の技術的な基本方針に沿って、汎用に堪え得る QM/MM- I F (GaussFG08) (H21 年中に 08 版の公開予定)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) (継続 +  $\alpha$ )

半経験的QM法 (MNDO-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 (NillsPM3)**の開発 (含、実験値及び他の計算例の収集) を継続して進めた。半経験的QM計算におけるQMハミルトニアン用経験的パラメータ調製ソフトウェアNillsPM3の汎用化を目指した (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継続して開発した。

#### § 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) (継続+ $\alpha$ )

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**のアルゴリズムを継続して実装すると共に、ab initio版への拡張を調査して検討した。また、アルゴリズムの有効性の検討を兼ねて、プロトン移動反応 [4] やNADHシトクロムb5 (還元酵素) (b5R) で生じるNADHからFADへの電子移動反応 [2, 10] に適用して、水中ではb5がファンデルワールス相互作用により安定にb5Rと結合することで3価鉄をもつヘムが活性部位へ接近し、電子移動が進行しやすくなるというメカニズムを提案した。実際、QM/MM計算による活性化エネルギーの低下から新しいメカニズムの妥当性を示した。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を実装した。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に加えて**コア反発エネルギー項の重要性**を明らかにした。

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

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)**のコンピュータ実行環境の整備を進めた。昨年度からの**試作版QM/MM-IF ( $\beta$  1版)**の改良を重ねて、汎用に堪え得る**QM/MM-IF (GaussFG08)** (H21年中に08版の公開予定)を作成した。また、溶液系において、溶質分子 (QM領域) 周辺ダイナミクスに大きな役割を果たす、溶質分子と溶媒分子群 (MM領域) との静電相互作用の詳細な解析を行うために、**電荷割り当て法** (注) を継続して開発した。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 [1] など) の解析に寄与するや、有機化学分野 [6-7, 9, 11] や錯体化学分野 [3, 5, 8, 12] における適用性を探るため調査研究も継続して進めた。

((注) MD計算の結果を用いて、溶質分子-溶媒分子間のクーロン相互作用エネルギーおよび溶媒構成原子上における力を再現するような、溶質分子の電荷分布を決定する方法)

### ●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疎視化理論の開発

新しい**疎視化理論**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**疎視化パラメータ** (数密度分布や温度分布など) を取り出す**疎視化変換技法**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、疎視化理論の構築を進めた。

#### § II-1. MDシミュレーション・データの疎視化理論の開発 (継続)

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、プログラム開発を一層推進した。H19年度末までに導入したPCクラスターシステムと、これまでに開発してきた非平衡状態解析システムを用いて大規模数値計算を実行し、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  $\{r_i(t), p_i(t)\}$ )に基づいた疎視化理論の開発を継続して進めた。

また、昨年度からの研究を継続して、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における、分子認識や共溶媒の補償効果というマルチスケール問題を、各成分間のマイクロ相互作用からボトムアップし疎視化して理解した [8]。

#### § II-2. 最大エントロピー法等による再構成技法の開発 (継続)

疎視化パラメータ(数密度分布や温度分布など)を取り出す疎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。特に最大エントロピー法等の画像処理における現状調査と、他の再構成技法(独立成分分析や主成分解析の適用)の調査を合わせて進めた。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(特に温度分布や粒子数分布などの疎視化分布についてのより詳細な経時変化)を得た。

### ●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)法の基本的アルゴリズム開発を進めた。そのために必要な並行コンピューティング技法の開発とそのシステム化も実行した。

#### § 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 (継続)

あ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)。また、並行コンピューティングに密接に関連する、より効率的な安定で高精度な時間発展を保證するスキーム開発を、結合コンパクト差分手法を用いて進めた。使い易さの向上を目指して直交格子系で複雑物体を扱う方法を提案し、本手法が1次元空間の移流拡散方程式の時間発展問題に対して安定であることを示した。また、2次元の円柱物体による波の反射回折に適用して良好な検証結果を得た。

### 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、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)(継続+ $\alpha$ )
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)(継続+ $\alpha$ )
3. QM/MM-MDシミュレーション・インターフェースの開発(継続+ $\alpha$ )

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(継続)
2. 最大エントロピー法等による再構成技法の開発(継続)

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による統計情報生成の技術開発と効率化(継続)

### 4. 研究成果の発表等

#### (1) 論文発表(原著論文)

#### <Published>

1. C. H. Suresh, A. M. Varghes, K. P. Vijayalakshmi, and N. Koga, "Role of Structural Water Molecule in HIV Protease-Inhibitor Complexes: A QM/MM Study", *J. Comp. Chem.*, **29**, 11, 1840-1849, Mar. 2008
2. T.Asada, S.Nagase, K.Nishimoto, and S.Koseki, "Molecular Dynamics Simulation Study on Stabilities and Reactivities of NADH Cytochrome B5 Reductase", *J. Phys. Chem. B*, **112**, 18, 5718-5727, April 2008
3. T.Uemura, S.Horike, K.Kitagawa, M.Mizuno, K.Endo, S.Bracco, A.Comotti, P.Sozzani, M.Nagaoka, and S.Kitagawa, "Conformation and Molecular Dynamics of Single Polystyrene Chain Confined in Coordination Nanospace", *Journal of the American Chemical Society*, **130**, 6781-6788, May, 2008
4. T. Asada, T. Takahashi, and S. Koseki, "Theoretical Study of Environmental Effects for Proton Transfer Reaction through the Peptide Bond in a Model System", *Theoret. Chem. Acc.*, **120**, 1-3, 263-271, May 2008
5. T.Hisashima, T.Matsushita, T.Asada, and S.Koseki, "Tetra-Hydrides of the Third-Row Transition Elements: Spin-Orbit Coupling Effects on Geometrical Deformation in WH4 and OsH4", *Theoret. Chem. Acc.*, **120**, 1-3, 85-94, May 2008
6. H. Nakai, T. Nonaka, Y. Miyano, M. Mizuno, Y. Ozawa, K. Toriumi, N. Koga, T.

- Nishioka, M. Irie, and K. Isobe, "Photochromism of an Organorhodium Dithionite Complex in Crystalline-State: Molecular Motion of Pentamethylcyclopentadienyl Ligands Coupled to Atom Rearrangement in a Dithionite Ligand", *J. Am. Chem. Soc.*, **130**(52), 17836-17845. Dec.2008
7. J. Mathew, N. Koga, and C. H. Suresh, "C-H Bond Activation through  $\sigma$  Bond Metathesis and Agostic Interactions: Deactivation Pathway of Grubbs Second Generation Catalyst", *Organometallics*, **27**(18), 4666-4670, 2008
  8. I.Yu, M.Takayanagi, and M.Nagaoka, "Intrinsic Alteration in the Partial Molar Volume on the Protein Denaturation: Surficial Kirkwood-Buff Approach", *J. Phys. Chem. B.* **113** (11), 3542-3547, Mar.2009.

**<In press>**

9. S.Koseki, T.Asada, and T.Matsushita, "Theoretical Study on Phosphorescent Materials for Organic Electro-Luminescent Devices", *J. Comp. Theo. Nanoscience*, in press
10. T.Asada, S.Nagase, K.Nishimoto, and S.Koseki, "Simulation Study of Interactions and Reactivities between NADH Cytochrom b5 Reductase and Cytochrome b5", *J. Mol. Liq.*, in press
11. T.Asada, S.Hamamura, T.Matsushita, and S.Koseki, "Theoretical Study on the Absorption Spectra of fac-Ir(ppy)<sub>3</sub> in the Amorphous Phase of Organic Electro-Luminescent Devices", *Res.Chem.Int.*, in press

**<In revision>**

12. Y.Ohta, H.Hitomi, M.Nagaoka, R.Matsuda, T.Uemura, and S.Kitagawa, "Adsorption State and Behavior of Small Molecules in Nanochanneled Metal-Organic Frameworks: An Electronic State Calculation", *J. Amer. Chem. Soc.*, in revision, 2009.

(2) 特許出願

平成 20 年度 国内特許出願件数 : 0 件 (CREST 研究期間累積件数 : 0 件)