

論文内容の要旨

論文題目：

Development of a new electronic structure calculation method
for huge biomolecules with fragment molecular orbitals
(フラグメント分子軌道を用いた生体巨大分子のための電子状態計算手法の開発)

氏名：小堀知輝

本研究の目的は、第一原理に基づいて、タンパク質や DNA のような巨大分子系の電子状態を効率よく求める方法論の確立である。特にタンパク質は生体内で重要な役割を担い、単に学術的興味のみならず、医学や創薬、エネルギー問題の解決等、産業応用上も大きな期待が持たれており、物理学に則った正確なシミュレーションの必要性が指摘されている。ところが、その系の巨大さと複雑さのため、生体巨大分子の電子状態計算は、従来非常に大きなコストを要するものであった。本研究では、近年京都大の北浦和夫氏によって開発されたフラグメント分子軌道 (FMO) 法に基づいて、巨大系の電子状態を低コストで求める新たな枠組みを確立した。フラグメント分子軌道法は、系をその構成要素であるフラグメント (部分系) に分割し、その各々のフラグメント及びあらゆるフラグメント・ペアについて一電子方程式を解いて得た結果を援用することで、全系の全エネルギーおよび電子密度を算出する方法論である。非常に高精度に計算できることで知られているため、計算過程で使われる各部分系のハミルトニアンは、新たな計算手法のための素材として十分通用することを示唆している。本研究では、フラグメント分子軌道法における各部分系の一電子ハミルトニアンを集め、これを加工し組み合わせることで、系全体の一電子ハミルトニアンを構成する。またこの際ハミルトニアンを表現する基底を原子軌道からフラグメント分子軌道に切り換え、さらに物性に関与しない HOMO, LUMO 近傍以外の情報を大胆に捨象することで、巨大系でありながらコンパクトなサイズのハミルトニアンの実現に成功した。以下に本論文の各章毎の内容を説明する。第一章は導入部であり、第二章では FMO 法の概要を述べる。第三章は、FMO 法に基づいてわれわれが新たに開発した FMO-LCMO 法の内容であり、これが次章とともに本論文の主要部分となる。第四章では、FMO-LCMO 法を具体的な個々の系に適用した結果を紹介する。第五章は全体の結語を述べる。

論文の第一章では、本研究の背景と動機を述べる。生体系物質では水素結合や van der Waals 相互作用のような弱い相互作用が系全体の安定性に密接に関わっており、それらを精密に評価するには、第一原理に基づいた取り扱いが必要となる。ところが、Hartree-Fock 方程式や Kohn-Sham 方程式のようないわゆる一電子方程式には、基底関数の個数の四乗に比例する二電子

積分が含まれており、系が巨大になるにつれて必要な計算コストは爆発的に増大する。このため何らかの近似的な取り扱いが不可欠となり、さまざまな種類のオーダー N 法が開発されている。またタンパク質のような複雑な構造を持つ系に対しては、単に一電子方程式を解くだけでなく、解いて得た結果を解析することも容易ではない。そのため、直感的にわかりやすい形で系の電子状態を表示できる計算手法が望ましい。

第二章では、フラグメント分子軌道 (FMO) 法の概要を説明する。FMO 法は、系をフラグメントに分割し、次いであらゆるフラグメント及びフラグメント・ダイマーについて一電子方程式を解く。最後に、以上の手続きで得た各部分系のエネルギーを用いて、全系の全エネルギーは、以下のエネルギー展開式にしたがって評価される。

$$E = \sum_I E_I + \sum_{I>J} \Delta E_{IJ} + \sum_{I>J>K} \Delta E_{IJK} + \dots$$

ここで、 ΔE_{IJ} , ΔE_{IJK} はそれぞれ二体、三体のフラグメント間相互作用である。通常は二体展開が用いられるが、より高精度な結果が望まれる場合は三体展開が用いられる。分割の際には、 sp^3 炭素原子を仮想的に二つの原子 (硼素と水素) に分割する。それによって分割前後で系全体の形式電荷を保存することができる。実際に部分系の電子状態計算を行う際には、フラグメントの境界に人工的なポテンシャル障壁を設置することにより、境界部分の電子状態が大幅に変化することないように計算される。さらに、着目する部分系を取り囲む環境からの寄与を Hartree 項として一電子ハミルトニアンに取り込むことで、フラグメント間の高次の多体効果を各モノマー及びダイマーの全エネルギーに繰り込むことができる。多体効果の剰余分は上の展開式の中で精密にキャンセルされ、結果的に非常に高精度な全エネルギーを与えることが知られている。

第三章では、前章で述べた FMO 法に基づいて構築した FMO-LCMO 法の方法論について述べる。従来の FMO 法では、系全体の分子軌道および分子軌道エネルギーを計算することができない。これは系全体のハミルトニアンを構成していないためである。FMO-LCMO 法では、FMO 法の途中計算で用いられる各部分系 (モノマー及びダイマー) の MO 係数と軌道エネルギーを抜き出し、それらを入力データとして、全系のハミルトニアンを構成する。FMO-LCMO 法は、主に 5 つの工程から成り立っている。第一は全系ハミルトニアンを埋めるべきハミルトニアンの部品の精製作業である。従来の FMO 法で計算された原子軌道表示のハミルトニアンは、人工的なポテンシャル障壁によって物理的に無意味な効果が含まれる。これを取り除き、さらに基底系を原子軌道からフラグメントの分子軌道に変換する。第二にそれら部品を組み合わせることで全系ハミルトニアンを構成する。第一の工程で得たさまざまな部分系のハミルトニアンは、従来の FMO 法で採用されたエネルギー展開式にしたがって組み合わせられ、全系ハミルトニアンが構成される。第三

に各部分系の HOMO/LUMO 近傍だけの軌道を残すよう全系ハミルトニアンを圧縮させる。これは、系全体の HOMO/LUMO 近傍の電子状態には、各フラグメントの HOMO/LUMO 近傍の電子状態からの寄与が特に大きいだろうという推測に基づいている。この工程によって、巨大系ハミルトニアンを対角化のコストを激減することができる。第四にハミルトニアンを表現する基底関数系で過完備 (overcomplete) な基底系を除外する。FMO 法では、一つの原子を二つの原子に分割するため、合計で割り当てられる基底関数の個数は分割前よりも分割後の方が大きくなる。これによって全系ハミルトニアンには線形従属な軌道が含まれ、これを基底変換によって取り除く。最後に、全系の重なり行列と合わせて一般化固有値問題を解くことで、軌道エネルギーと波動関数が求まる。

第四章では、上に述べた FMO-LCMO 法を具体的な系に適用した計算事例を紹介する。実際に適用した事例として、Poly-ethylene、Poly-glycine、Alanine₁₂ 量体 (α -ヘリックス及び β -シート)、Chignolin(PDB ID:1uao) タンパク質がある。ここではヘリックス構造を持つ Glycine₅ 量体の解析事例についてのみ紹介する。図 1 は、FMO-LCMO 法と従来の Hartree-Fock 法のそれぞれの手法で得た Glycine₅ 量体の軌道エネルギー及び HOMO 軌道の波動関数である。軌道エネルギーのスペクトルの良さは、Hartree-Fock 法で得たスペクトルとの平均自乗誤差で評価できる。この例では平均自乗誤差が 0.0288 [eV] となる。波動関数の再現率は、対応する Hartree-Fock 法で得た波動関数との重なり積分の値で計算され、その値は 0.98789 となる。フラグメント・トライマーまで計算した三体展開に基づいた FMO-LCMO 法ではさらに精度が上がり、上の平均自乗誤差と重なり積分の値はそれぞれ 0.00386 [eV], 0.99999 にまで改善される。図 2 は、FMO-LCMO 法で構成した Glycine₅ 量体の全系ハミルトニアンを可視化したものである。FMO-LCMO 法では、全系ハミルトニアンは各フラグメントの分子軌道を基底として表現されるので、全系ハミルトニアンそのものを見ることで系の電子状態を直感的に知ることができる。図 2(a) は上に述べたヘリックス構造、図 2(b) はそれを引き伸ばしたスティック構造に対応している。2つを比較すると、(a) では全系ハミルトニアン非対角領域のうち、特に 1-3, 2-4, 3-5 の非対角領域の辺りにヘリックス構造特有の水素結合の様子が現れているのがわかる。一方で (b) のスティック構造では、遠いフラグメント間の相互作用は現れず、せいぜい隣り合うフラグメント間だけの相互作用が現れている。

第五章では、結語として、本研究の概要と意義を述べる。FMO 法に基づいて、FMO-LCMO 法は従来計算できなかった波動関数およびエネルギー固有値を計算できるのみならず、LCMO に基づいた直感的な理解を与えることができる。FMO 法に基づいた他の解析手法と合わせることで、生体巨大分子の電子状態に対する理解が一層進むことが期待される。

図 1: Glycine5 量体の軌道エネルギー及び HOMO 軌道の波動関数。この Glycine5 量体は通常のものとは違い、両端を水素原子でキャップし、内部に5つのペプチド結合を持つようにしてある。構造式は $\text{H}(\text{CH}_2\text{CONH})_5\text{H}$ 。

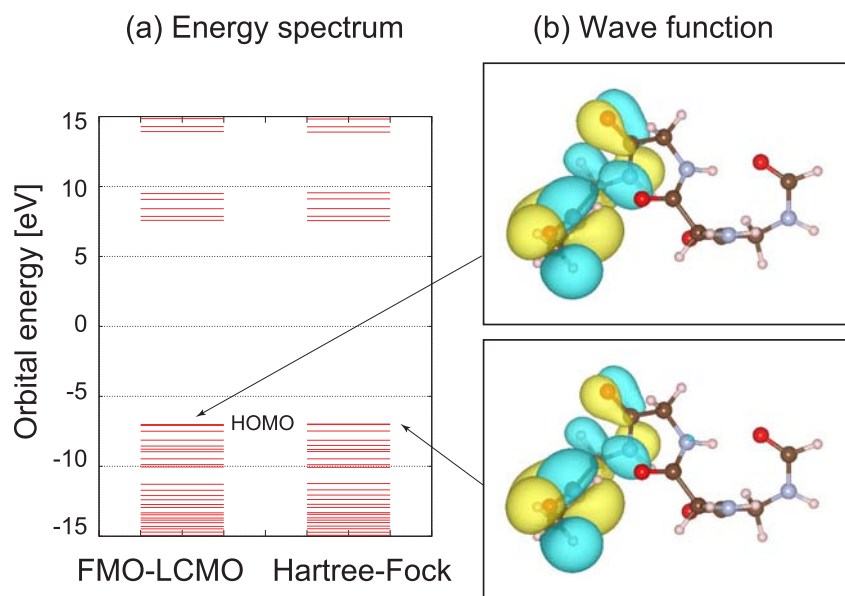


図 2: FMO-LCMO 法で構成した全系ハミルトニアン。5つの各フラグメントについて HOMO-3 から LUMO+3 までの8軌道を抜き出すよう圧縮して得られた全系ハミルトニアンについて、各行列要素の絶対値を可視化している。行列サイズは $8 \times 5 = 40$ 。

