

機関番号：82108
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20540401
 研究課題名(和文) オーダーN法第一原理計算による水溶液中DNAの構造安定性に対する研究
 研究課題名(英文) O(N) DFT study on the structural stability of hydrated DNA systems

研究代表者
 宮崎 剛 (MIYAZAKI TSUYOSHI)
 独立行政法人物質・材料研究機構・計算科学センター・主幹研究員
 研究者番号：50354147

研究成果の概要(和文)：我々が開発してきたオーダーN法第一原理計算手法を水溶液中のDNAの複雑系に適用する事に成功した。複雑な系においても、セルフコンシステントな電荷分布を安定に得ること、ある程度精度の高い基底関数を用いた計算が可能となったことから、系の全エネルギー、原子に働く力を信頼性の高い第一原理計算で計算することができた。この計算結果から、この系における古典力場の精度と問題点を明らかにし、古典力場の改善の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We have employed large-scale first-principles calculations on complex DNA systems in aqueous solution, using our linear-scaling DFT code. We have found that our code is capable of achieving self-consistent charge density even in such a complex system. With the efficient and reasonably accurate basis sets introduced in this study, we have succeeded in calculating the total energy and forces on atoms accurately using a reliable DFT technique. By comparing the results with those of classical force fields, we have clarified the accuracy and possible problems of classical force fields.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：オーダーN法、第一原理計算、DNA、溶媒効果、密度汎関数法

1. 研究開始当初の背景

DNA系などの生体系に対する理論研究は、現在でもAMBERなどの古典的な原子間ポテンシャルを用いた研究がほとんどである。生体系に対する第一原理計算としては、QM/MM法などの古典力学手法と結合したハイブリッド法、そして空間

分割法による量子化学計算(例えば、FMO法)しか存在しなかったと言える。これらの計算手法には境界設定に任意性があり、一般性に欠けるという重大な問題がある。一方、通常的第一原理計算手法では系の原子数Nに対して計算量がNの3乗に比例して増大するという問題があるた

め、扱える系のサイズには500-1000原子程度に限界があり、巨大な生体分子に対する第一原理計算を実現することは不可能であった。我々は、超大規模系に対する第一原理計算を実現するために、計算量がNに比例するオーダーN法第一原理計算手法、プログラムの開発を行ってきた。本研究では、この手法を水溶液中のDNA系という大規模複雑系に適用する。

2. 研究の目的

本研究では、我々が開発してきたオーダーN法第一原理計算手法を、水溶液中のDNA（数千から数万原子）の系に適用する。複雑な生体系に対する大規模第一原理計算を実現することにより、水和構造、構造安定性などを明らかにすることを最終目標とする。この目標を実現するために必要な理論計算手法を明らかにし、その手法の開発を行う。

3. 研究の方法

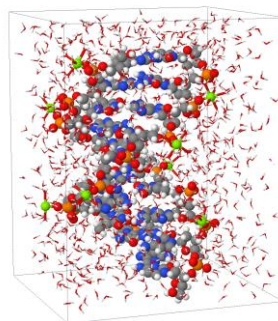
計算手法は、密度汎関数法による第一原理計算手法に基づいている。大規模系に対する第一原理計算を実現するために、密度行列最適化手法によるオーダーN法第一原理計算プログラムを我々は英国の研究グループと共同開発してきた。本研究ではそのプログラムを用いている。

4. 研究成果

(1) 計算対象とする系のサイズ

本研究において第一原理計算を適用する大規模DNA系として、10塩基対の系（図1）を主に用いた。この系は、カウンターイオンとしてマグネシウム9原子を含み、さらにDNAを932分子の水分子が囲んだ系となっている。DNAの部分は634原子から成っているので、全体で3439原子を含む系である。このような多数の原子を含む系に対する全原子第一原理計算は従来の計算手法では極めて困難であったが、以下に示すように、

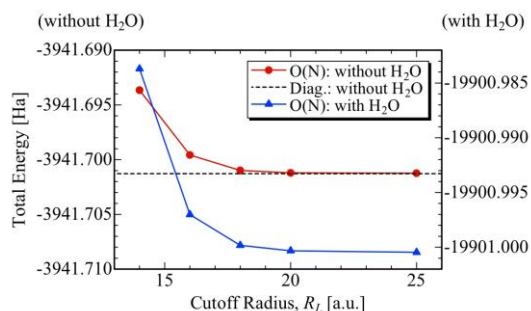
我々が開発してきたオーダーN法を用いる事により精度の高い第一原理計算を実現することが可能となることが分かった。



(図1：計算に用いられたDNAの構造)

(2) 密度行列のカットオフ半径依存性

密度行列最適化手法においてオーダーN法を実現するには、密度行列の局所性を用い、非対角項にカットオフ半径を導入する。この一つのパラメータで計算コストと計算精度を調整することができる。図2は、上記のDNA系における全エネルギーのカットオフ半径依存性を示している。赤線は、水分子を除いた系の計算の結果で、この系の場合は原子数が少ないので通常の計算手法の結果を得る事も可能である。これらの結果から、比較的小さなカットオフ半径を用いてもオーダーN法によって計算される全エネルギーは極めて高い精度を持つ事が示された。図2は非セルフコンシステント計算の結果であるが、図1の水を含んだ系に対しては、セルフコンシステント計算でも同様の結果が得られている。これらの結果から、他のDNA系や生体系についても同等の精度が得られる事が期待される。



(図2：全エネルギーのカットオフ半径依存性)

(3) セルフコンシステント計算

巨大複雑系に対する第一原理計算において、セルフコンシステントな電荷分布を求めることは困難である事が多い。特に、本研究で扱われるサイズの巨大系の計算は今までにほとんど行われていないので、どのような計算の不安定性があるのか未知の部分が多い。さらに、本研究で扱われる系はDNAの塩基、リン酸部分、カウンターイオン、さらに多数の水分子が複雑なポテンシャルの場を作るため、セルフコンシステントな電荷分布を安定に得るためには強力なソルバーが必要であると考えられる。(1)で示したDNA系にオーダーN法第一原理計算を実際に行った結果、多数の水分子に囲まれたDNA系に対しては、我々が今まで開発してきた最適化手法によってセルフコンシステントな電荷分布を安定して得る事ができることが分かった。一方、水分子を除いたDNA系では、セルフコンシステント計算を安定に行うことが困難であった。これは、不安定な局在した状態が複数存在するためと考えられる。これらは、生体系の電子状態計算に水分子の効果が重要であることを示す結果であると同時に、DNAの巨大系においても、周りの環境を取り入れた系に対する第一原理計算では安定したセルフコンシステント計算が可能であることを示している。

(4) 局在軌道、基底関数

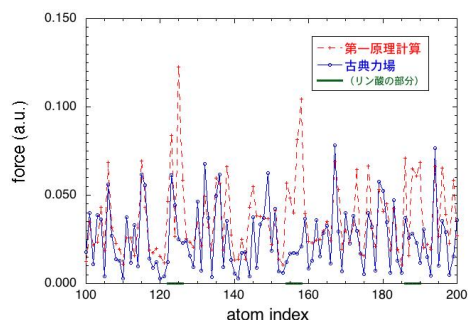
密度汎関数法に基づく第一原理計算で信頼性の高い計算を行うには、Kohn-Sham軌道を表す際に精度の高い基底関数を用いる必要がある。密度行列最適化によるオーダーN法では通常の第一原理計算で用いられている平面波基底は使えず、密度行列を表す局在軌道(サポート関数)を表すための基底関数が必要である。本研究では、効率の高い計算を実現する為に擬原子波動関数による基底関数を用いているが、DNAの単一塩基に対するテスト計算などからDZPと呼ばれる基底関数で十分な精度を持つ事を最初に確認

した。我々の手法では、ある原子に局在するサポート関数はその原子に対する擬原子波動関数の一次結合で表され、展開係数は全エネルギーを最適化することによって得られることになる。しかし、現状ではこの最適化を大規模系の計算で行うには問題があることが分かった。特に、全エネルギーの計算値において、最適化過程から得られる数値誤差を取り除くのは現在の手法では計算時間が莫大にかかり、現実的に不可能であった。本研究では、これらの問題に対する対処法として、部分系に対する計算によって局在軌道を求め、得られた局在軌道を全体系に求めるという手法を取り入れた。これを実現する為に、任意の方向を持つ水分子に対する局在軌道を孤立水分子の計算で得られた局在軌道から計算するプログラムなどを作成した。

(5) 古典力場AMBERと第一原理計算の比較: 原子に働く力

上記の計算方法を取り入れて、(1)に示された大規模DNA系に対して精度の高いオーダーN法第一原理計算を行った。原子座標に関しては、古典力場AMBERを用いて分子動力学を行うことにより、複数のスナップショット構造を選んでいる。これらのスナップショット構造に対する各原子に働く力を、密度汎関数法における一般化された密度勾配近似法(GGA-PBE)で計算し、AMBERで計算される値との比較を行った。一例として、図3にDNAの一部分に対応する100番から200番目までの原子に対して働く力を示す。赤の点線が第一原理計算の結果で、青の実線が古典力場の計算の結果である。この二つの計算値はDNAの塩基を構成する原子に対して、ほとんどの場合半定量的に一致する事が分かった。これは、古典力場AMBERの精度が高いことを示唆する結果となっている。ただし、図3の横軸で緑色の線が示している部分はDNAのリン酸部分の原子に対応しているが、これらの原子に対する力は二つの力の違いが大きくなっている。さらに、

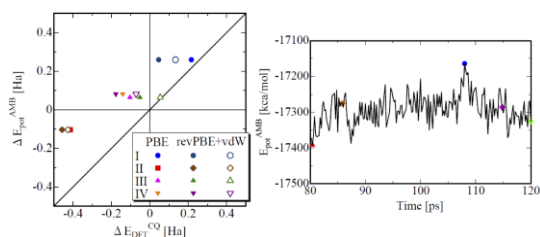
詳細な解析をした結果、カウンターイオンのMgとリン酸部分の配位の関係により力の一致がいい場合と悪い場合に分類することが可能であることが分かった。以上の結果は、今後の古典力場の改善に有用な情報であると考えられる。



(図3：DNAを構成する原子に働く力の比較)

(6) 全エネルギーの比較とvdW-DFの検討

(5)と同じ系に対して、全エネルギーの比較も行った。図4左図に、ある基準点(右図の緑色の点)とのエネルギー差に対して、第一原理計算の結果を横軸、古典力場による結果を縦軸に示している。GGA-PBEの結果と古典力場の結果は定量的には異なるが、定性的な相関はある程度見られる。また、GGA-PBEでは、ファンデルワールス(van der Waals, vdW)相互作用が取り入れられないという問題が良く知られているが、密度汎関数法の範囲内でこれを改善する新しい交換相関エネルギー項(vdW-DF)が最近はい用いられることが増えている。この新しい交換相関エネルギーによって補正される全エネルギーを計算するプログラム(大阪大学の森川研究室で作成されたプログラム)を用いて、上記の第一原理計算の結果がどの程度変更されるかを調べた。この結果も図4左図に示されている。計算したスナップショットの数が十分とは言えないが、GGA-PBEやGGA-revPBEの結果に比べて、vdW-DFの結果は古典力場の結果に近くなる傾向はあるが、あまり大きな変化はないという結果を得ている。



(図4：異なるスナップショット間の全エネルギー差の計算値)

(7) その他の系に対する応用

上記の計算を踏まえ、人工塩基対が導入されたDNA系に対してもオーダーN法第一原理計算が安定して行える事を確認している。本格的な理論研究は、今後の研究課題となっている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

1. A. M. P. Sena, T. Miyazaki, D. R. Bowler, "Linear-scaling constrained density functional theory in CONQUEST", J. Chem. Theory Comput., 査読有, 7, 2011, 884-889
2. D. R. Bowler and T. Miyazaki, "Calculation for millions of atoms with density functional theory: linear-scaling shows its potential", J. Phys.: Condens. Matter, 査読有, 22, 2010, 074207-1-6
3. A. S. Torralba, D. R. Bowler, T. Miyazaki, and M. J. Gillan, "Non-self-consistent density functional theory exchange-correlation forces for GGA functionals", J. Chem. Theory Comput., 査読有, 5, 2009, 1499-1505
4. 宮崎剛、押山淳、"大規模系への現状と課題(特集：第一原理計算の現状と課題)", 日本物理学会誌, 査読有, 64, 2009, 248-255.
5. T. Otsuka, T. Miyazaki, T. Ohno, D. R. Bowler and M. J. Gillan, "Accuracy of order-N density-functional theory calculations on DNA systems using CONQUEST", J. Phys.: Condens. Matter, 査読有, 20, 2008, 294201-1-10
6. Tsuyoshi Miyazaki, David R. Bowler, Michael J. Gillan and Takahisa Ohno, "The Energetics of Hut-Cluster Self-Assembly in

- Ge/Si(001) from Linear-Scaling DFT Calculations”, J. Phys. Soc. Jpn. 査読有, 77, 2008, 123706-1-4
7. A. S. Torralba, M. Todorović, V. Brázdová, R. Choudhury, T. Miyazaki, M. J. Gillan and D. R. Bowler, “Pseudo-atomic orbitals as basis sets for the O(N) DFT code CONQUEST”, J. Phys.: Condens. Matter, 査読有, 20, 2008, 294206-1-8
 8. 宮崎剛、大塚教雄, “DNA 系に対する大規模第一原理計算”, 固体物理 (アグネ技術センター), 査読有, 43, 2008, 849-858.

[学会発表] (計 32 件)

1. 大塚 教雄, “オーダーN 法第一原理計算による DNA 系の大規模計算”, 日本化学会第 4 回関東支部大会, 2010 年 8 月 31 日, 筑波大学 (つくば市)
2. 宮崎剛, D. R. Bowler, M. J. Gillan, “Large-scale DFT calculations with a linear-scaling code CONQUEST”, 2010 年 5 月 30 日 - 6 月 4 日, 大阪大学コンベンションセンター (吹田市)
3. 宮崎剛、大塚教雄、Milica Todorovic, D. R. Bowler, M. J. Gillan, “O(N) DFT Study of biological systems using the Conquest code”, Psi-K Conference 2010, 2010 年 9 月 12-16 日、ベルリン (ドイツ)
4. 宮崎剛, “Large-scale DFT study using CONQUEST code”, International Symposium of Electronic Structure Calculations -Theory, Correlated and Large Scale Systems and Numerical Methods-, 2009 年 12 月 7-9 日, 東京大学 (文京区)
5. 大塚教雄, “オーダーN 法を用いた DNA 系に対する大規模 DFT 計算 -全エネルギーと力の検証-”, 分子科学討論会, 2009 年 9 月 23 日, 名古屋
6. T. Miyazaki, T. Otsuka, M. Todorovic, T. Ohno, D. R. Bowler and M. J. Gillan, “Large-scale DFT calculations on biological systems with the CONQUEST code”, The 11th Asian Workshop on First-Principles Electronic Structure Calculations, 2008 年 11 月 30 日, 高雄 (台湾).
7. 大塚教雄、宮崎剛、大野隆央、D. R. Bowler、M. J. Gillan, “DNA の構造と電子状態に対するオーダーN 法第一原理計算 2”, 日本物理学会 2008 年秋季大会, 2008 年 9 月 20 日, 岩手

[図書] (計 2 件)

1. 宮崎 剛, オーム社, 環境・エネルギー材料ハンドブック (III.1.3 電子論に基づく構造予測と設計技術の基礎), 2011, 11ページ
2. 宮崎 剛, オーム社, 計算力学シミュレーションハンドブック (4.3 章: 第一原理オーダーN法による大規模解析), 2009, p199-206.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮崎 剛 (MIYAZAKI TSUYOSHI)
独立行政法人物質・材料研究機構・計算科学センター・主幹研究員
研究者番号: 50354147

(2) 研究分担者

大塚 教雄 (OTSUKA TAKAO)
独立行政法人理化学研究所・計算分子設計グループ・研究員
研究者番号: 30465968

(3) 連携研究者

大野 隆央 (OHNO TAKAHISA)
独立行政法人物質・材料研究機構・計算科学センター・センター長
研究者番号: 30344435