

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23655021

研究課題名(和文) 新しいグローバル最適化アルゴリズムの開発に基づく分子集積構造の自動探索

研究課題名(英文) Automated Exploration of Structures of Molecular Aggregates based on Novel Algorithms for Global Optimization

研究代表者

大野 公一 (Ohno, Koichi)

東北大学・大学院理学研究科・名誉教授

研究者番号：60012499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：分子集積構造は完全な秩序をもつ結晶からほとんど無秩序なアモルファルまで多様であるがその性質や機能は分子の集まり方に支配されている。分子集積構造の理論的予測を可能にすることが望まれるが、自由度が大きく、分子間相互作用が微妙で、探索に莫大な時間がかかるため、非常に困難な課題であった。

本研究では、新しい探索アルゴリズムを種々検討した結果、研究代表者が開発した超球面探索法を応用して探索を進める際に、分子骨格の結合が維持された構造のみ探索を継続し、結合が維持されない構造をそれ以上追跡しない制限をつけて探索する方法によって、極めて高い効率で分子集積構造の自動探索が可能になることを見出した。

研究成果の概要(英文)： Theoretical prediction of structures of molecular aggregates is very important, since properties as well as functions are governed by details of structures. It has been, however, believed to be almost impossible, because of very high degrees of freedom, very subtle intermolecular interactions, and tremendous amounts of computation time for automated exploration.

In this study, a novel approach for automated exploration of structures of molecular aggregates has been proposed; this approach is based on the scaled hypersphere search method that was invented by the representative researcher of this project, and the new method introduces restricted searches maintaining chemical bonds within the molecules. This new approach has made it possible to explore structures of molecular aggregates automatically and very efficiently.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・理論化学

キーワード：分子集積構造 自動探索

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、従来不可能とさえいわれていた化学反応経路を量子化学計算に基づいて自動的に探索する新手法として超球面探索法を2004年に発表した。この方法は、量子化学計算で求められるポテンシャル表面情報を利用するが、ポテンシャルの非調和下方歪みに着目することで、ポテンシャルの極小点から、反応経路を辿って反応の遷移構造(遷移状態の構造)を自動的に見出すことをはじめて可能にした。これによって、個々の化学組成に可能な化学構造(異性体)および反応経路の全容を、自動的に探索することが可能になった。

超球面探索法に基づいて化学反応経路の自動探索を行う方法はGRRM法ともよばれ、未知の反応経路の調査や実験結果の解釈が困難な反応過程の解明に用いられている。

研究代表者らは、超球面探索法・GRRM法を、分子科学の多様な問題に適用するために改良や新たな方策の開発を進めている。そこで問題になることは、探索に要する時間が長大になりがちなことであり、未知の問題の解決に資するためには、それぞれの問題に適した方策により、探索効率を飛躍的に向上させる必要のあることが明らかになってきた。

2. 研究の目的

分子結晶やタンパク等の分子が多数集積した構造(分子集積構造)を理論的に予測することは、非常に重要であるが極めて困難な課題であり、多様な試みがあるにも拘わらず一般的予測法は確立していなかった。この問題は、研究代表者が原子集団の構造と反応経路を全て自動的に探索する方法として開発した超球面探索法によって、原理的には解決できるはずであるが、現状では、総原子数が15個程度を超えると計算量が大きくなりすぎ、解決にはほど遠い状況にあった。

本研究では、超球面探索法を抜本的に進化させ、計算量を大幅に軽減する新しいグローバル最適化アルゴリズムを開発し、分子結晶・分子集合体・高分子等の分子集積構造の自動探索を実現して、分子結晶の構造予測やタンパク折りたたみ問題の解決への新手法を開拓することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、多数の分子が集積して生じる構造の理論的自動探索を実現し、グローバルな最安定構造の予測を可能にするため、以下の手法の開発を進めた。

- (1) 分子骨格構造を固定し、分子集団の並進と配向を変数として可能な構造の探索を、一般化した超球面探索法を用いて行った。
- (2) 分子骨格の構造変数の微妙な変化を許容するため、平衡構造からずれると急激にエネルギーが増加する関数(ペナルティ関数)を付加して探索を進めるペナルティ関数法を開発した。

- (3) 分子骨格の大幅な変化を認めるものの、結合が切断してしまった場合その後の追跡を行わない制限探索法を用いて分子集積構造を探索する方法を開発した。

4. 研究成果

研究方法として上に掲げた3項目について検討した結果を以下に述べる。

- (1) 分子の並進と配向を変数とする分子集積構造の探索を行うために、ヘシアンの固有ベクトルを用いるように超球面探索法を一般化したプログラムを作成した。並進は3次元座標の距離を変数とするのに対し、分子配向はオイラー角を変数とするため、数値的な扱いにおいて、刻み幅や閾値の設定に難しい面があったが、その問題を克服して、分子集積構造を自動探索することができるようになり、分子骨格を固定することで、探索に用いる変数を大幅に削減できるため、飛躍的に探索効率を向上できることを確認した。ただし、分子集団において、分子間相互作用により分子の骨格構造が微妙に変化することを考慮するためには、構造緩和過程の最適化が必要であり、分子間に水素結合ができるなどの大きな分子構造の変化が伴う場合には、必ずしも十分な探索効率が期待できるとは限らないことが見いだされた。一方、分子間相互作用によって、分子構造がほとんど変化しない分子結晶などの場合には、結晶化に伴う分子構造の緩和の影響が大きいので、本手法は、有効であり、今後、分子結晶構造の自動探索法へと進化させることが有望であることがわかった。
- (2) 探索の当初から分子の平衡構造からのずれは認めるもののずれが大きくなるとエネルギーが跳ね上がるペナルティ関数を付加して探索することで、分子構造の変化を考慮した分子集積構造の自動探索を、かなり効率的に行うことができることを確認した。ただし、分子の種類や生成する分子集積構造によって最適なペナルティ関数の形状が異なるため、事前に良好なペナルティ関数を選択する方法の確立が大きな課題であることがわかった。本研究期間内に検討した結果では、結合距離の平衡値付近で、かなり大きな範囲にわたって平坦な部分をもつ、箱型に近いペナルティ関数が良好な結果をもたらすことが見いだされた。結合の種類によって、どの程度の範囲で、ペナルティ関数を平坦にすればよいかは、一律には行かないところがあるため、この方式(ペナルティ関数法)を開発した。

関数法)を汎用の分子集積構造自動探索法とするためには、多数の化合物を対象とした調査が不可欠であり、本研究課題の期間内には結果を得ることはできないと判断し、今後の課題とした。

- (3) 研究代表者が開発した超球面探索法を応用して分子集積構造の探索を進める際に、大きな非調和下方歪みを優先するとともに、超球面探索によって得られた安定構造のうち、分子骨格が維持された構造の周囲の超球面探索は継続するが、分子骨格が維持されない構造についてはそれ以上探索を継続させないようにすることで、分子集団の構造探索の効率を飛躍的に向上させることができることを見出した。大きな非調和下方歪みを優先する探索オプションとして、GRRM プログラムの LADD=5 を利用するのが妥当であることを確認した。また、結合が解離してしまったかどうかは、探索の初期構造として与えた分子構造中の化学結合の長さが 2 割程度長くなると結合が維持されなくなったと判定するのが妥当であるとの結論を得た。ベンチマーク的な対象として、ホルムアルデヒド分子の集合体(多量体)に、本手法を適用したところ、2 量体相当の $H_4C_2O_2$ の全面探索に 1726 時間を要したのに対し、ホルムアルデヒド 2 量体 $(H_2CO)_2$ の構造探索は、わずか 7.6 時間で行うことができた。また、3 量体

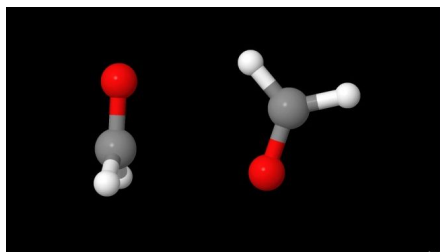


図 1 ホルムアルデヒド分子 2 量体の最安定構造

相当の $H_6C_3O_3$ に対しては、全面探索が 2 万時間(2 年半)を経過してもまだ継続中であるのに対し、3 量体の $(H_2CO)_3$ の構造探索は 32.1 時間で終了した。また、4 量体の $(H_2CO)_4$ では 73.9 時間、5 量体の $(H_2CO)_5$ では 196.8 時間で、それぞれ探索が終了した。ホルムアルデヒド 4 量体の場合は、これまで、十種類程度の構造が試験的に調べられていたに過ぎないが、本手法によって 40 種類弱の構造が探索され、計算レベルを上げて再構造最適化を行ったところ 37 種類の構造があることがわかった。そ

のうち最安定のものは、2 番目に安定なものよりも 10kJ/mol 以上エネルギーが低くきわだって安定であることが見いだされた。この最安定 4 量体は S_4 の対称性をもち隣接するホルムアルデヒド分子間の関係は、2 量体の場合の最安定構造同様分子面を互いに直交させた配置をとっており、4 個のホルムアルデヒド分子がその 2 回軸をほぼ平行にして並び、C=O 軸の向きは隣どうしが逆向きになっている。この 4 量体の構造は、最近報告されたホルムアルデヒドの結晶構造に見られる 4 量体ユニットとほぼ同一であることから、本手法による分子集積構造の探索は、結晶構造の理論探索も同様に効率的に進められることを強く示唆するものであるといえる。このほか、分子間に多様な水素結合を形成する水分子の多量体にも本手法を適用したところ、水分子が 10 分子以上集積した場合にも、非常に効率的に構造探索を行うこと

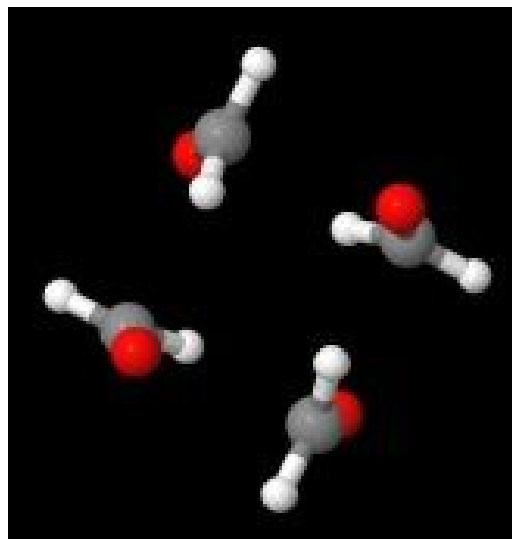


図 2 ホルムアルデヒド分子 4 量体の最安定構造(本研究の手法による探索結果)

ができた。したがって、本手法によって、分子集積構造の自動探索が、きわめて効率的に行えることがわかった。さらに、この手法を、生命現象を担う高分子系の立体配座解析に応用できるかどうかを調べるため、鎖状及び環状の炭化水素やアミノ酸分子に適用したところ、全面探索では、数年かけても終わらないサイズの対象に対し、数日以内に結合を維持した配座異性体の探索を行うことができることが確認された。

本研究の結果、分子集積構造の自動探索には、ポテンシャルの非調和下方歪みを利用する超球面探索法において大きな非調和下方歪みに限定して探索するとともに分子骨格

が維持されない構造の周囲の探索を行わない限定探索を進める手法が最適であることがわかった。この手法は、分子集積構造のみならず、生体関連分子など、分子内部の結合を維持した立体配座変化が多様な系の構造探索にも非常に有用であることの見通しを得ることができた。

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 1件)

S. Maeda, K. Ohno, and K. Morokuma, Systematic Exploration of the Mechanism of Chemical Reactions: Global Reaction Route Mapping (GRRM) Strategy and the ADDF and AFIR Methods, Phys. Chem. Chem. Phys. 15, 2013, 3683-3701, DOI: 10.1039/C3CP44063J.

[学会発表](計 11件)

大野公一、量子化学計算による効率的立体配座自動探索、第17回理論化学討論会、2014年5月23日、名古屋大学

大野公一、勝野直也、澤田裕、山門英雄、GRRM法による分子集積構造の自動探索、日本化学会第94春季年会、2014年3月28日、名古屋大学

K. Ohno, Automated Exploration of Novel Reaction Channels by Massively Controlled GRRM Method, 第5回JCS理論化学国際会議(招待講演)、2013年12月5日、東大寺総合文化センター

大野公一、GRRMプログラムの開発、近畿化学協会コンピュータ部会公開講演会(招待講演)、2013年6月10日、大阪産業会館

山門英雄、澤田裕、大野公一、分子集団の相対配置の最適化、6回分子科学討論会、2012年9月20日、東京大学

大野公一、佐藤寛子、岩本武明、反応経路自動探索法 GRRM の特性評価と機能拡充、第6回分子科学討論会、2012年9月20日、東京大学

K. Ohno, Quantum Chemical Exploration of Stereo Reaction Channels by the GRRM Method, 第14回国際量子化学会議、2012年6月27日、米国コロラド大学

K. Ohno and T. Iwamoto, Stereo Reaction Pathways Explored by the GRRM method, 第28回化学反応討論会、2012年6月6日、九州大学

大野公一、量子化学探索と超並列化、第15回理論化学討論会、2012年5月24日、仙台福祉プラザ

大野公一、化学反応経路の探索の並列化による未到化学領域の開拓、第2回CMSI研究会、2012年1月30日、仙台(東北大金研)

大野公一、化学反応経路自動探索の効

率化: GRRMプログラムのパフォーマンスの検討、第5回分子科学討論会、2011年9月15日、札幌コンベンションセンター

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大野公一 (OHNO, KOICHI)

東北大学・大学院理学研究科・名誉教授

研究者番号: 60012499

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: