

「計算機を用いた薬科学総合実習」  
Computational Practice for Pharmaceutical Course

杉原 稔

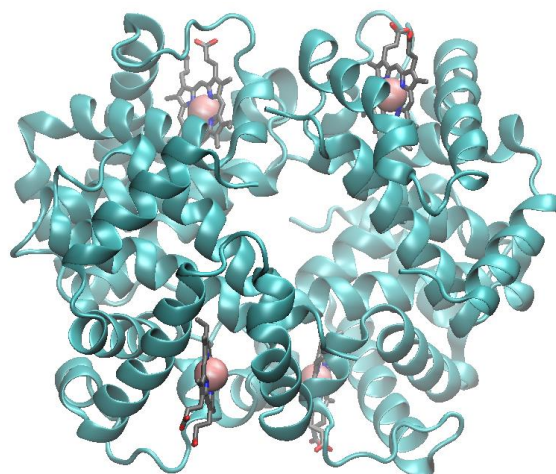
Minoru SUGIHARA

薬学教育研究センター 数理科学部門 生命情報科学研究室

E-Mail: sugihara@my-pharm.ac.jp

## 1. はじめに

生命創薬化学科 3 年生の必修科目に「薬科学総合実習・演習 II」があり、シラバスには「新たな分野の基礎的な実験方法を習得し、最先端の研究に触れる」とある。この実習・演習の一つとして実施している「生体分子の計算機シミュレーション」では、(1) 学生が所有しているノート PC (Window10) を使用する、(2) 無料のフリーソフトを使用する、という方針で行っている。この実習で実際に使用しているソフトウェアの紹介とその使用法を簡単に解説する。



## 2. タンパク質の可視化: Visual Molecular Dynamics (VMD)

Illinois 大学 Beckmann 研究所の Klaus Schuten グループの開発した可視化ソフトで、所属とメールアドレスを登録すれば、ダウンロードできる<sup>1)</sup>。Windows OpenGL 用は、32bit 版しか開発されていないが (2019 年 1 月現在 version 1.9.3)、64bit PC 上で全く問題なく動作する。

もともとは、同グループで開発されている古典的分子動力学計算プログラム namd (後述) などの計算の結果を可視化、解析するために開発されたソフトウェアだが、配列データなどを扱うことができるツールも準備されている。使用方法に関しては、上記 Illinois 大学のサイトに詳細なチュートリアルページがある。実習では、プロテインデータバンク<sup>2)</sup> からダウンロードしたタンパク質を可視化し、構造を確認し、図を作成すること行っている。図 1 は、VMD を使って可視化して作成したヘモグロビンである。

図 1. VMD によるタンパクの可視化 (ヘモグロビン PDB:1A3O)

## 3. 分子構築・可視化: Avogadro

サイトからダウンロードしてインストールすることができる<sup>3)</sup>。Mac 用は日本語表示に対応しているが、Windows 用は未対応である (2019 年 1 月現在 version 1.2.0)。

起動すると、ホーム画面上で分子構造を作成することができる。作業画面の機能に関しては、図 2 に簡単にまとめてある。画面上で作成した分子や分子群は、Extension → Optimize Geometry と選択することで、構造最適化を実行することができる。また、最適化するための条件は、Extension → Molecular Mechanics → Setup Force Field で、力場 (MMFF94、GAFF、UFF など)、アルゴリズム (最速降下法、共役勾配法)、ステップ数、収束値を指定できる。

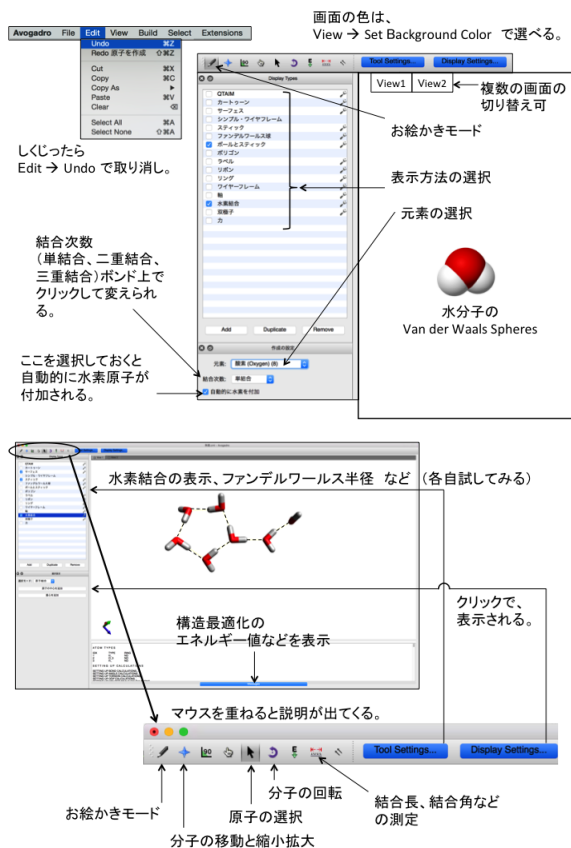


図2. Avogadro の作業画面(図は Mac 用)

また、Avogadro を使って、量子化学計算 (GAMESS、Gaussian など) の入力ファイルの作成と出力ファイルの可視化が可能である(後述)。

#### 4. 量子化学計算:GAMESS

General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS) は、Ohio 州立大学の Gordon グループが開発・運営している量子化学計算ソフトであり、サイトにメールアドレスを登録するとダウンロードに必要なパスワード(毎週変更される)が送付される<sup>4)</sup>。サイトから、インテルコンパイラ用、gamess-64-2018-R1-pgi-mkl.ms をダウンロード、ダブルクリックで C:\Users\Public\gamess-64 に自動インストールされる。このとき、日本語や途中にスペースが含まれていると計算の実行時にエラーとなるので注意が必要である。GAMESS のインストール後、続けて gamess-64 フォルダ内にある MS-MPI フォルダに移動し、MSMPiSetup.exe をインストールすることにより、パラレル計算が可能となる。

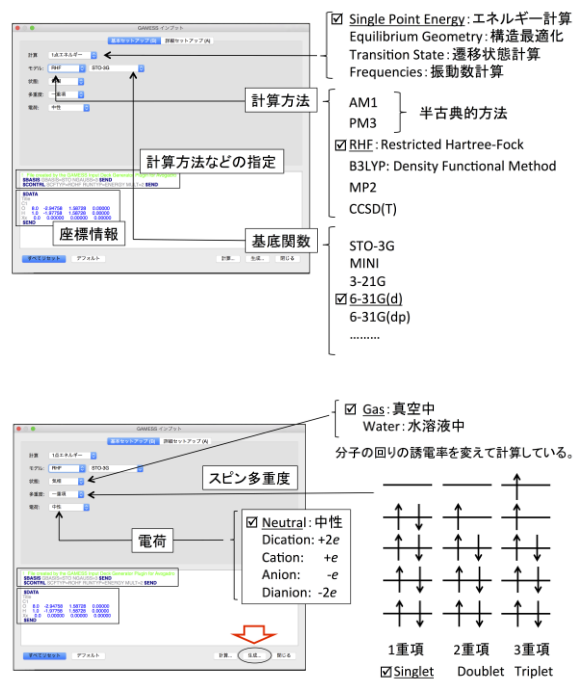


図3. Avogadro による GAMESS 入力ファイルの作成(図は Mac 用)

計算のためのジョブファイルは、gamess-64 フォルダ内にある Windows-Command-Prompt を立ち上げ、“create-parameters.bat”とタイプすることにより作成される。続けて、“run-all.bat 2018-R1-pgi-mkl 1” とタイプすれば、1 ノードでの動作確認ができる。コマンド中の“1”を“2”にすると、2 ノードでの計算となる。

計算の入力ファイルは、Avogadro で作成できる。Extension → GAMESS → Input Generator と選択すると、作成画面が表示される。近似方法、基底関数、計算目的(構造最適化計算、基準振動解析など)、スピン多重項などを指定して、「生成」ボタンを押すだけで入力ファイルの作成がされる(図3を参照)。

入力ファイルを gamess-64 フォルダに移し、Windows-Command-Prompt 画面で、“rungms.bat h2o.inp 2018-R1-pgi-mkl 1 0 h2o.log”とタイプすれば計算が実行される。h2o.inp が、作成した入力ファイル名であり、出力ファイル名が、h2o.log である。動作確認の計算と同様に、“1”を“2”とすれば、2 ノードでの計算となる。

計算結果は、Avogadro でも可視化できるが、GAMESS の出力ファイルを読み込む際に動作が不

安定であったので、WxMacMolPlt (2019年1月現在 version 7.7)を用いている<sup>5)</sup>。サイトから、Windows 64bit 用をダウンロードし、ダブルクリックでインストールできる。ホーム画面で、File → Open で出力ファイル(GAMESS の出力ファイル h2o.log)を読み込み、Subwindow → Surfaces で画面が開いたら、Surface Type として Generate 3D from File を選択する。Select Orb: から可視化する軌道を選択後、Update で選択した分子軌道が表示される(図4参照)。

実習では、構造最適化計算、電子密度の可視化、基準振動解析を行っている。ベンゼンやブタジエン、アセチルサリチル酸(アスピリン)程度の分子であれば、学生の PC でも数分で計算することができる。

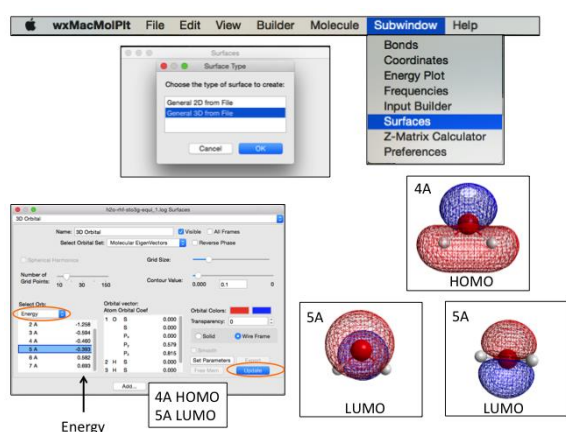


図4. GAMESS で計算した水分子の HOMO と LUMO(RHF 6-31G\*)

## 5. 古典的分子動力学計算:namd

namd は、VMD と組み合わせた分子動力学計算も可能であるが、この実習では、UCSF CHIMERA で入力ファイルを作成して計算を実行後に、VMD で可視化し、構造変化を観察することを行っている。

UCSF CHIMERA は、California 大学 Santa Curs 校で開発されているソフトウェアで、アカデミック関係者は無償で使うことができるが、ネットに接続されていない環境では、インストールや利用ができない。ダウンロード後に手順に従って行けばインストールできる<sup>6)</sup> (2019年1月現在 Windows64 bit 用は、version 3.13.1)。

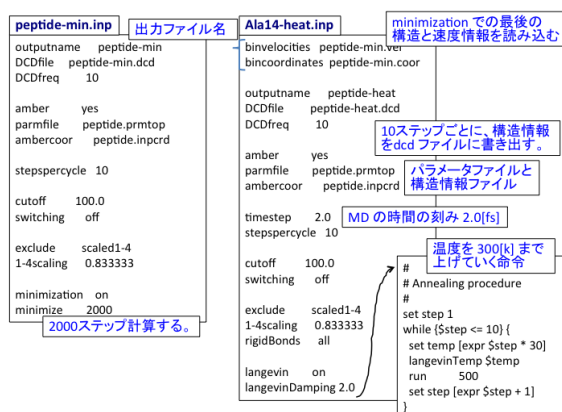


図 5. namd コントロールファイルの一例:構造最適化 (peptide-min.inp) と 300K まで加熱 (peptide-heat.inp)

入力ファイルは、CHIMERA を起動後、Tools → Structure Editing → Build Structure で構造構築画面が開く。peptideを選択し、直接アミノ酸の1次配列(例えば、アラニン”A”を15個など)を入力し、Apply ボタンを押す。次の画面で、2次構造(α-ヘリックス、β-シートなど)を選択して作成する。作成した2次構造に、Tools → Structure Editing → AddH で水素を付加し、座標を pdb ファイルとして(例えば、peptide.pdb)保存する。計算パラメータは、Tools → Amber → Write Prmtop と選択後、Selected force field type が Amber ff99SB になっていることを確認し pdb と同じ名称 (peptide) で保存すれば、peptide.inpcrd と peptide.pmtop が作成される。

namd は、バイナリファイルを Illinois 大学のサイトから、ダウンロードすることができる<sup>7)</sup> (2019年1月現在 version 2.13)。プログラムは、2つの実行ファイル (namd2.exe と tcl85t.dll) が同一フォルダー内にないと動作しないので注意が必要である。これら2つのファイルを置いたフォルダーに CHIMERA で作成した、peptide.pdb (構造ファイル)、peptide.inpcrd と peptide.pmtop (パラメータファイル)をまとめる。計算は、”namd2.exe min.inp > min.out” で構造最適化し、終了後に ”namd2.exe heat.inp > heat.out” で室温(300K)まで加熱する。構造最適化と加熱するためのコントロールファイルの一例は、図5にある。

出力ファイルのうち、peptide-heat.pdb (構造情報)

と peptide-heat.dcd (トラジェクトリ情報) の 2 つのファイルを VMD に読み込むことにより、タンパクを可視化し、加熱過程での動きを観察することができる。また、エネルギー情報は、peptide-heat.out に、計算を継続するためのリスタートファイルは peptide-heat.vel (速度情報)と peptide-heat.coor (位置情報)である。

## 6. 仮想 Linux 環境: Cigwin

実習中に namd のコントロールファイルの書き換えるために、Windows 上に仮想 Linux 環境を構築する Cigwin をインストールし、emacs エディターを使用している<sup>8)</sup>。また、namd の計算ジョブは、Windows の command prompt で実行可能であるが、Linux のコマンドライン実習も含めて、この仮想環境上で実行している。Cigwin には、C コンパイラ (gcc) や、fortran コンパイラ (gfort) などをインストールして、仮想 Linux 環境でプログラムのコンパイルも可能である。

## 7. まとめ

著名な量子化学者の藤永茂氏が、「あと 5 年もたてば、100MFLOPS の性能のワークステーションが自家用車なみの値段と維持費で手にはいり、化学者たちは、必要とあれば、それを個人的に何日、何十日と使い流すことができるようになるだろう。計算天国の到来である。」<sup>9)</sup>と書いたのが 1989 年、今から 30 年前であるが、現在学生の所有している PC の性能は、当時のワークステーションと比べ物にならないほど進歩している。また、計算ソフトも、様々なものが無償提供されており(以前有料であったが無償化されたものもある<sup>10)</sup>)、少しの知識さえあれば活用することができる。この実習で紹介している計算ソフトは、全て学生の PC にインストールし、使用できる環境を構築しているので、将来必要なときに活用してくれると思う。

## 謝辞

発表のさいに、コメントいただいた、野口保先生、高波利克先生、東恭一郎先生に感謝いたします。

## 参考サイト

- 1) Visual Molecular Dynamics (VMD)  
<https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>
- 2) Protein Data Bank  
<https://www.rcsb.org/>
- 3) Avogadro  
<https://avogadro.cc/>
- 4) GAMESS  
<https://www.msg.chem.iastate.edu/gamess/>
- 5) wxMacMolPlt  
<https://brettbode.github.io/wxmacmolplt/>
- 6) UCSC Chimera  
<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>
- 7) namd  
<https://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/>
- 8) Cygwin  
<https://www.cygwin.com/>
- 9) 藤永茂「入門分子軌道法」講談社サイエンティフィック
- 10) 例えば、Free Charmm  
<https://www.charmm.org/charmm/showcase/news/free-charmm/>