

タンパク質からみる生命科学

計算生命科学のための量子化学基礎

東京大学 生産技術研究所
佐藤 文俊

2014/11/11
計算生命科学の基礎



2013年 ノーベル化学賞



Photo © Harvard University

Martin Karplus

Martin Karplus, U.S. and Austrian citizen. Born 1930 in Vienna, Austria. Ph.D. 1953 from California Institute of Technology, CA, USA. Professeur Conventionné, Université de Strasbourg, France and Theodore William Richards Professor of Chemistry, Emeritus, Harvard University, Cambridge, MA, USA.

► [More on Martin Karplus](#)



Photo: S. Fisch

Michael Levitt

Michael Levitt, U.S., British and Israeli citizen. Born 1947 in Pretoria, South Africa. Ph.D. 1971 from University of Cambridge, UK. Robert W. and Vivian K. Cahill Professor in Cancer Research, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.

► [Have a look at Michael Levitt's photo gallery](#)



Photo: Wikimedia Commons

Arieh Warshel

Arieh Warshel, U.S. and Israeli citizen. Born 1940 in Kibbutz Sde-Nahum, Israel. Ph.D. 1969 from Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel. Distinguished Professor, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

► [Interviews with Chemistry Laureate Arieh Warshel](#)



Agenda

- 背景
- 電子と原子核
- 分子軌道法
- タンパク質量子化学計算における諸問題
- 現状と将来展望





量子化学と量子化学計算

- 量子化学
 - 量子力学原理を化学の問題に適用する分野
 - 分子構造・物性・反応性の理論的解析
- 量子化学計算
 - 量子力学方程式を解くことで量子化学の問題を取り扱う
 - 分子全体に広がる分子軌道を計算して分子の電子状態を求める
 - 別名を**分子軌道計算**
 - 十分な信頼性があることが立証されている

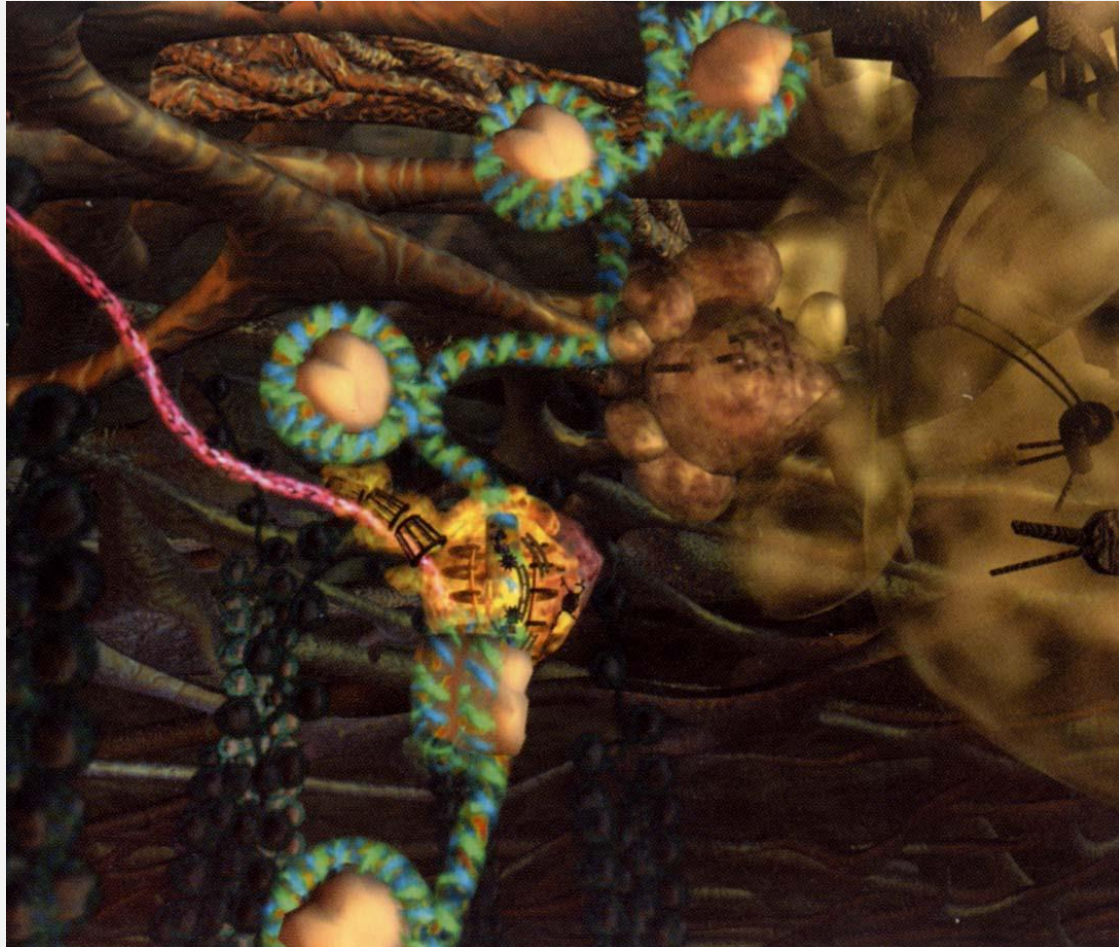


Diels-Alder 反応

- ▶ 共役ジエン(ブタジエン)にアルケン(エチレン)が付加して6員環構造を生じる反応



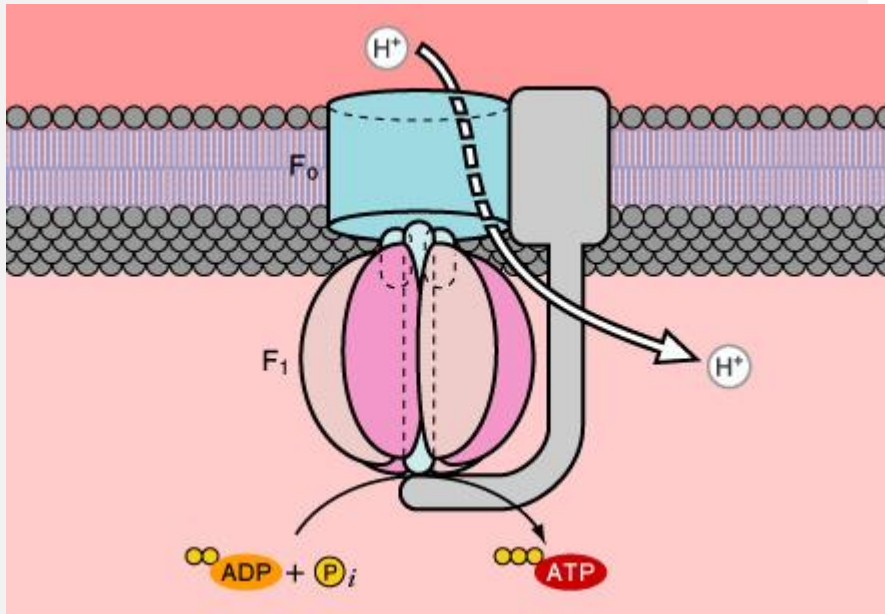
RNA ポリメラーゼ



チューリングマシンと同じ働き
(NHK, 1999)



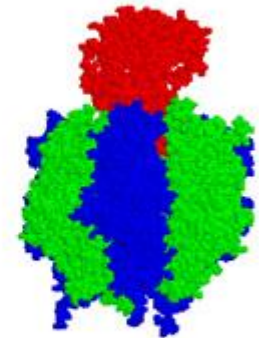
ATP 合成酵素



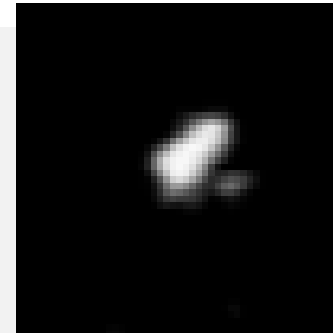
上 (F₀方向) から見たとき



横から見たとき



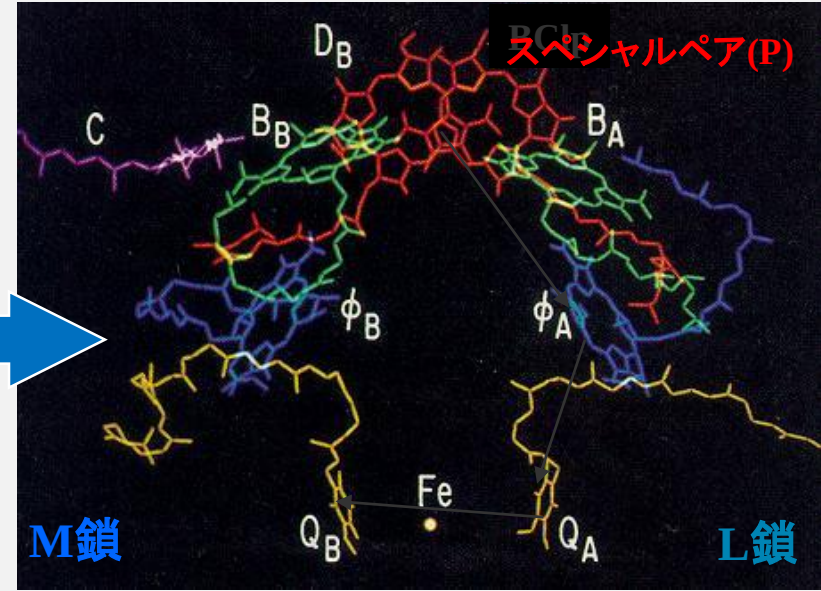
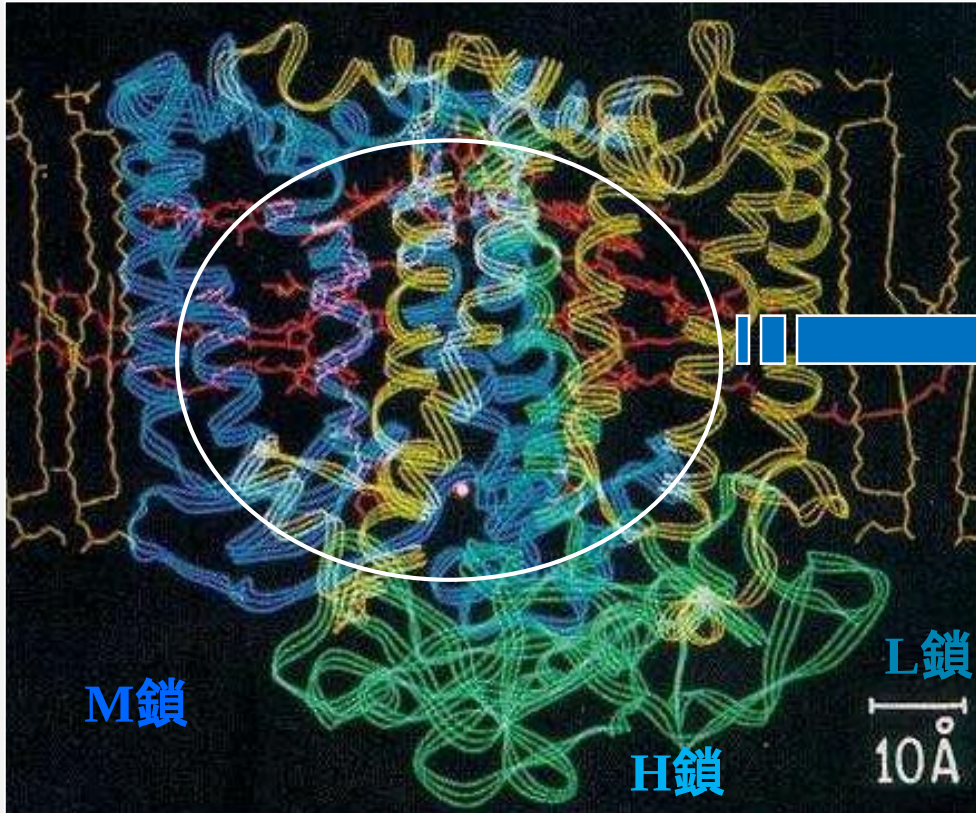
モーターと同じ働き



<http://www.miraikan.jst.go.jp/focus/sciencetopics/06/index.html>



光合成反応中心タンパク質

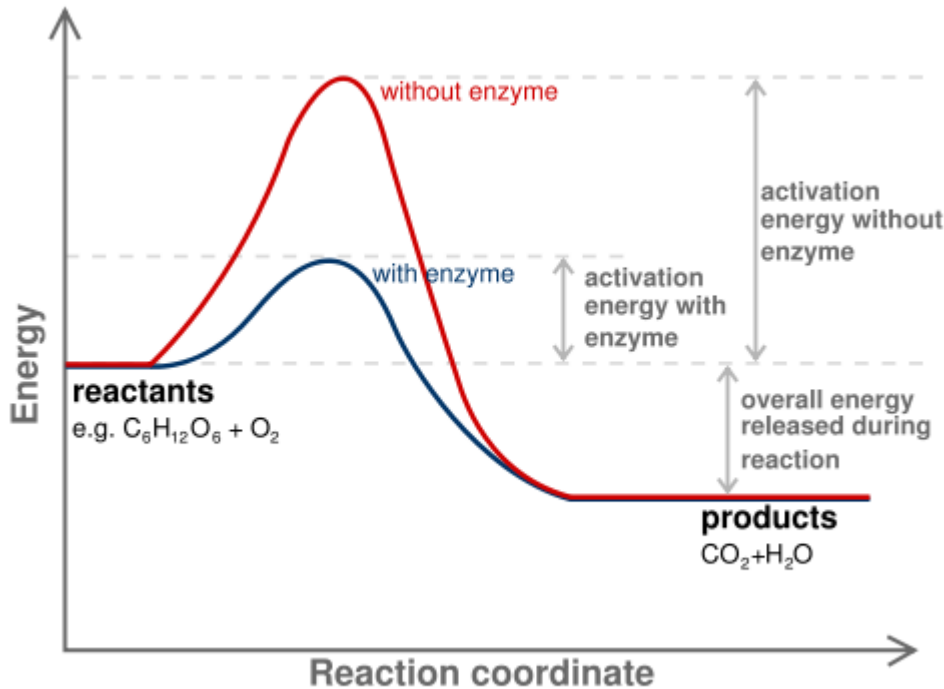


光電素子と同じ働き



酵素反応

- 典型的な化学反応
 - 量子化学こそが直截的な解析法



触媒の効果

反応	触媒	活性化エネルギー [cal/mol]
H ₂ O ₂ の分解	なし	18,000
	白金コロイド	11,000
	カタラーゼ	5,500
ショ糖の分解	水素イオン スクラーゼ	26,500 11,500



電子と原子核



量子力学の成立前後 I

- 1900 Planck の定数
- 1913 Bohr の原子モデル
- 1926 Schrödinger 方程式
- 1927 水素分子イオン
- 1927 原子価結合法 (Heitler, London)



本講義における数式の規約

- 表示

- ボールド ベクトル、行列、テンソル、演算子
- ローマン スカラ

- 暗黙の型

- 小文字 電子に関する物理量、インデックス
- 大文字 原子核に関する物理量、インデックス



定常状態のSchrödinger方程式

$$H\Psi = E\Psi$$

$$H = - \sum_{A=1}^{N_{atom}} \frac{\hbar^2}{2M_A} \Delta(A) - \sum_{i=1}^{N_{elec}} \frac{\hbar^2}{2m} \Delta(i) - \sum_{i=1}^{N_{elec}} \sum_{A=1}^{N_{atom}} \frac{Z_A e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} \\ + \sum_{i=1}^{N_{elec}} \sum_{j>i}^{N_{elec}} \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \sum_{A=1}^{N_{atom}} \sum_{B>A}^{N_{atom}} \frac{Z_A Z_B e^2}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|}$$

- **Born-Oppenheimer近似 ($\approx$ 断熱近似)**

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \psi^{elec}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) X^{nuc}(\mathbf{R})$$

- **原子単位** $\hbar = e^2 = m = 1$ **1 a.u. = 27.21 eV**
= 627.51 kcal/mol

$$H^{elec} = \sum_{i=1}^{N_{elec}} \left[-\frac{1}{2} \Delta(i) - \sum_{A=1}^{N_{atom}} \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} + \sum_{j>i}^{N_{elec}} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \right]$$



Born-Oppenheimer 近似における原子核項

- 原子核の動きは電子に比べてゆっくり
 - 原子核の座標変化ごとに電子の方程式は定常状態として扱う

$$\begin{aligned} H^{elec} \psi^{elec} &= \sum_{i=1}^{N_{elec}} \left[-\frac{1}{2} \Delta(i) - \sum_{A=1}^{N_{atom}} \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} + \sum_{j>i}^{N_{elec}} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \right] \psi^{elec} \\ &= E^{elec}(\{\mathbf{R}_A\}) \psi^{elec} \end{aligned}$$

全電子エネルギー

$$E^{Total}(\{\mathbf{R}_A\}) = E^{elec}(\{\mathbf{R}_A\}) + \sum_{A=1}^{N_{atom}} \sum_{B>A}^{N_{atom}} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|}$$

$$H^{nuc} X^{nuc} = \left[- \sum_{A=1}^{N_{atom}} \frac{1}{2M_A} \Delta(A) + E^{Total}(\{\mathbf{R}_A\}) \right] X^{nuc} = E X^{nuc}$$



Newton方程式と“ちから”

- Newton方程式

$$\sum_{A=1}^{N_{atom}} \frac{\mathbf{p}_A^2}{2M_A} + U(\{\mathbf{R}_A\}) = E \quad \Rightarrow \quad M_A \frac{d^2 \mathbf{R}_A}{dt^2} = -\nabla_{\mathbf{R}_A} U(\{\mathbf{R}_A\})$$

- 原子核座標 (=分子構造) の変化に対して、電子はそれ以上速やかに定常状態へ

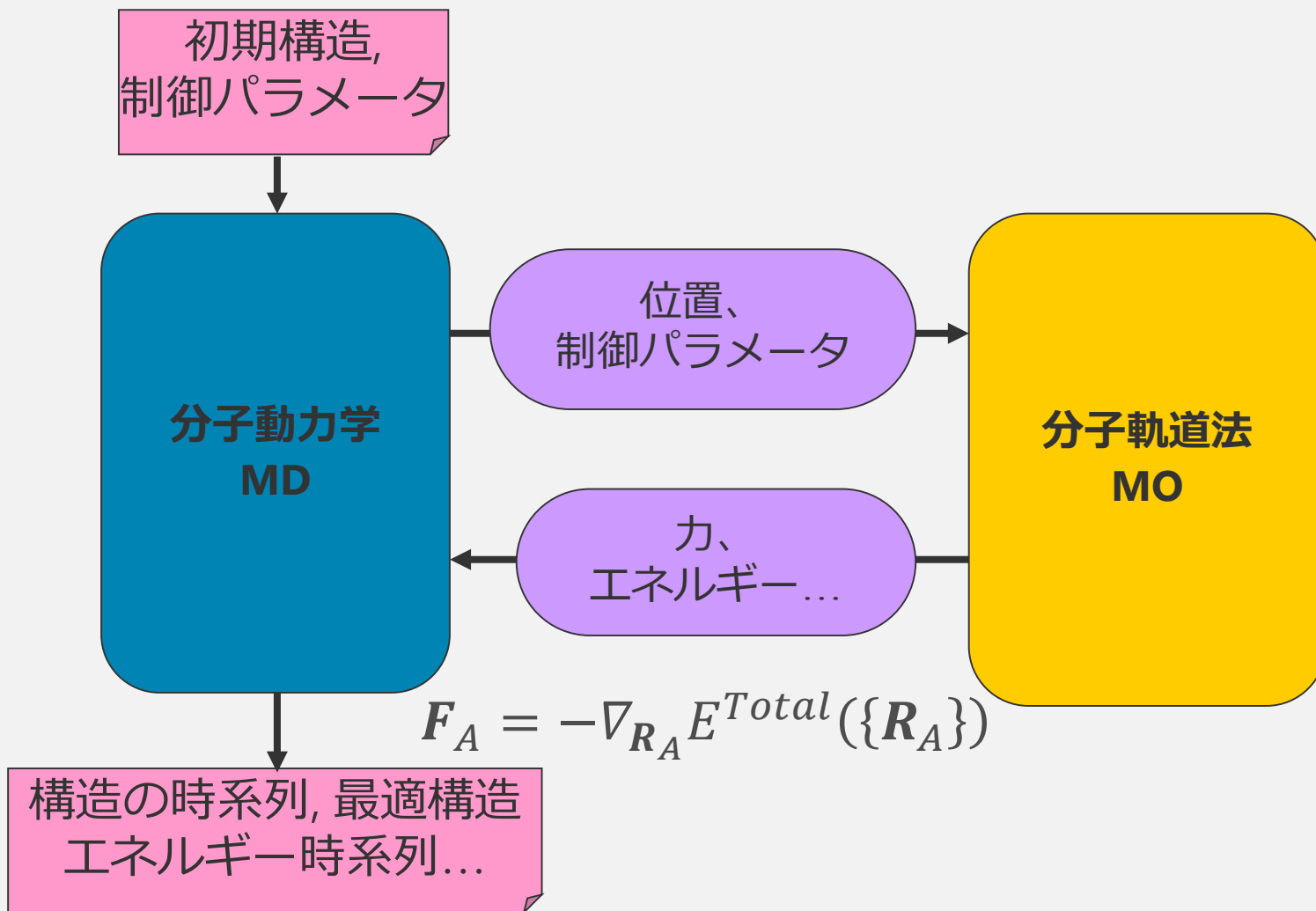
$$U(\{\mathbf{R}_A\}) = \int \psi^{elec*} \mathbf{H}^{elec} \psi^{elec} d\mathbf{r} + \sum_{A=1}^{N_{atom}} \sum_{B>A}^{N_{atom}} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|} = E^{Total}(\{\mathbf{R}_A\})$$

- Born-Oppenheimer 分子動力学法

$$\therefore M_A \frac{d^2 \mathbf{R}_A}{dt^2} = -\nabla_{\mathbf{R}_A} E^{Total}(\{\mathbf{R}_A\}) = \mathbf{F}_A$$

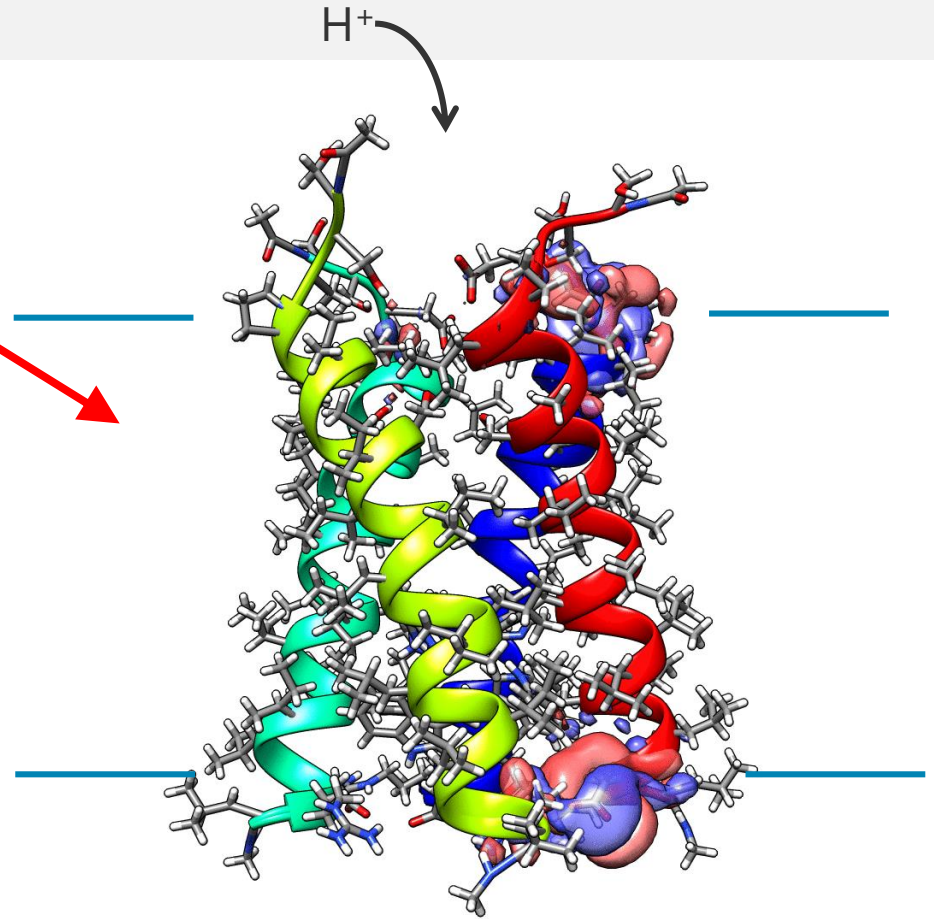
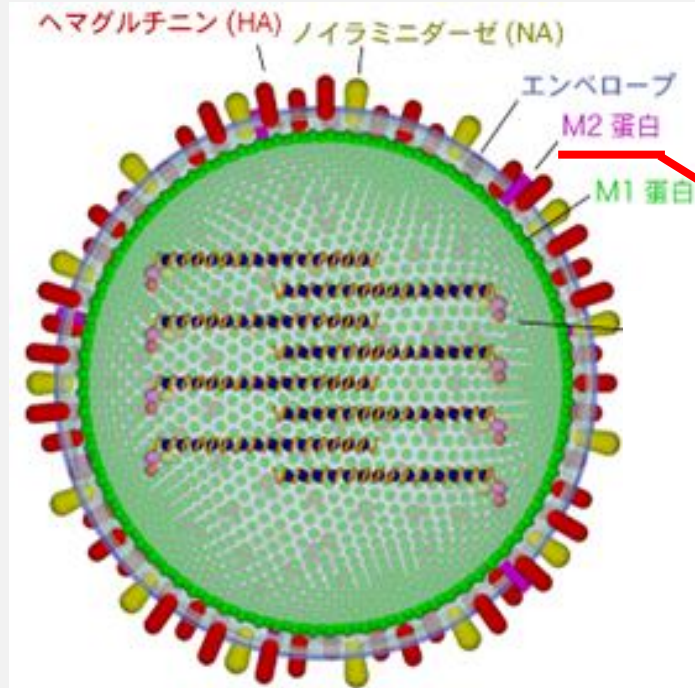


Born-Oppenheimer MD ・ 構造最適化の 模式図





M2タンパク質



H⁺流入

→ 脱殻

→ ウィルスのリボ核タンパク質が宿主核内に侵入



分子軌道法



量子力学の成立前後 II

- 1929 Dirac の提言
- 1930 Hartree-Fock 方程式 (Fock)
- 1931 Hückel 法
- 1932 “molecular orbital”の命名 (Mulliken)



Dirac の提言

物理学の大部分と化学の全体の数学的理論に必要な基礎的
物理法則は完全にわかっているということであり、困難は、
ただ、これらの法則を厳密に適用すると複雑すぎて解ける
望みのない方程式に行きついてしまうことにある。

したがって、量子力学を応用するための実用的な近似方法を
発展させ、過度の計算を行うことなしに、複雑な原子集合体
の主だった性質を説明できるようになることが望ましい。

P. A. M. Dirac, *Proc. Roy. Soc. (London)*, A123, 714 (1929).

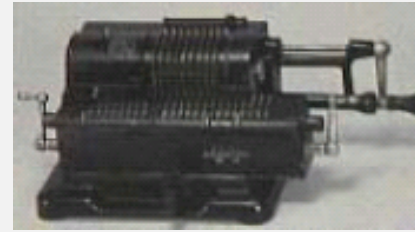


分子軌道計算の曙

- 1938-55 小谷テーブル
- 1946 コンピュータの誕生 (ENIAC)
- 1950 Gauss型関数 (Boys)
- 1951 Hartree-Fock-Roothaan 方程式 (Roothaan)
- 1951 $X\alpha$ 法 (Slater)
- 1952 フロンティア軌道理論 (福井)
- 1953 Pariser-Parr-Pople 法
- 1963 拡張 Hückel 法 (Hoffmann)
- 1965 HITAC5020E 運転開始 (東大大型計算機センター)
- 1965 エチレンの *ab initio* HF 計算 (Moskowitz, Harrison)
- 1965 CGTO (藤永)
- 1965 Kohn-Sham 方程式

↘ *ab initio* HF 法

↘ DFT (密度汎関数)法





様々な分子軌道法

- 経験法
 - Hückel, 拡張 Hückel 法
- 半経験法
 - PPP, CNDO, INDO, MINDO 法
 - 多中心分子積分に近似を導入
- ***ab initio* Hartree-Fock (HF) 法**
 - もっとも標準的な分子軌道法、電子相関なし
 - 電子相関を入れるためには CI 法（莫大な計算量が必要）
- **密度汎関数法, Density Functional Theory (DFT)法, Kohn-Sham (KS) 法**
 - 電子相関効果をポテンシャルに組み込んだ方法
 - *ab initio* HF 法と同程度の計算量



Roothaan 方程式

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\epsilon$$

- ・ 微積分方程式 → 行列 (固有値) 方程式
- ・ 自己無撞着 (Self-Consistent Field; SCF) 計算で固有値 ϵ と固有ベクトル $\mathbf{C}$ を求める方法

$$F_{pq} = h_{pq} + J_{pq} + \alpha K_{pq} + \beta \mu_{pq}$$

1 電子項

$$h_{pq} = \int g_p(\mathbf{r}) \left(-\frac{1}{2} \Delta - \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} \right) g_q(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

クーロン項

$$J_{pq} = \sum_{rs} P_{rs} \langle pq | rs \rangle$$

Fock 交換項

$$K_{pq} = \sum_{rs} P_{rs} \langle pr | qs \rangle$$

交換相関項

$$\mu_{pq} = \int g_p(\mathbf{r}) \mu_{XC}[\rho(\mathbf{r})] g_q(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

2 電子 (分子) 積分

$$\langle pq | rs \rangle = \int g_p(\mathbf{r}) g_q(\mathbf{r}) \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} g_r(\mathbf{r}) g_s(\mathbf{r}) d\mathbf{r} d\mathbf{r}'$$

基底関数 (given) $g_p(\mathbf{r})$

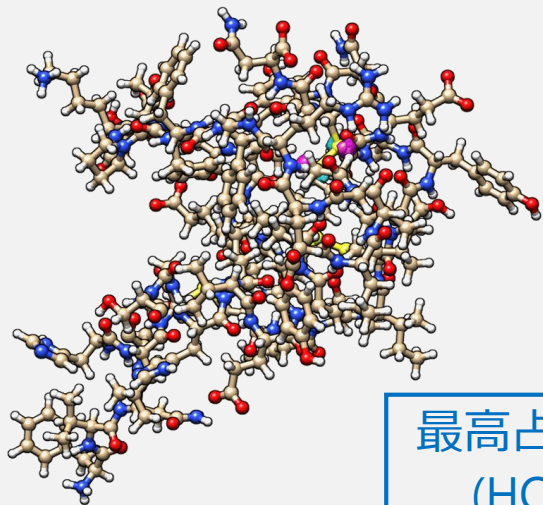
$$S_{pq} = \int g_p(\mathbf{r}) g_q(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

$$P_{pq} = \sum_i C_{pi} C_{qi}$$

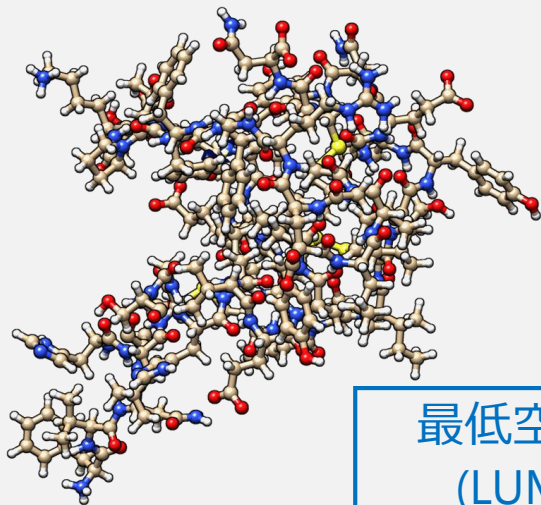
$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{pq} P_{pq} g_p(\mathbf{r}) g_q(\mathbf{r})$$



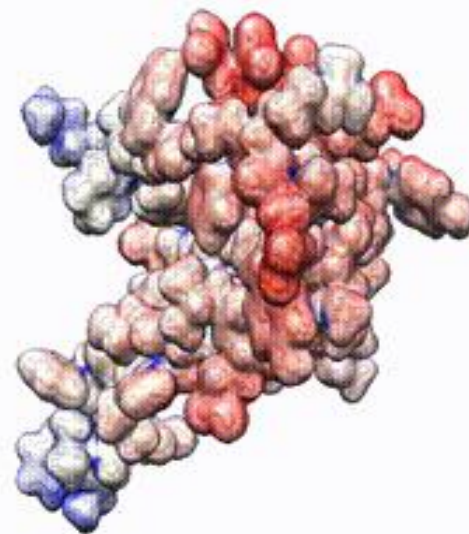
インスリン



最高占有軌道
(HOMO)



最低空軌道
(LUMO)



等電子密度面上の
静電ポテンシャル

閑話休題： 実際の分子で分子軌道を可視化

Tomographic imaging of molecular orbitals

NATURE, VOL. 432, 867

J. Itatani^{1,2}, J. Levesque^{1,3}, D. Zeidler¹, Hiromichi Niikura^{1,4}, H. Pépin³, J. C. Kieffer³, P. B. Corkum¹ & D. M. Villeneuve¹

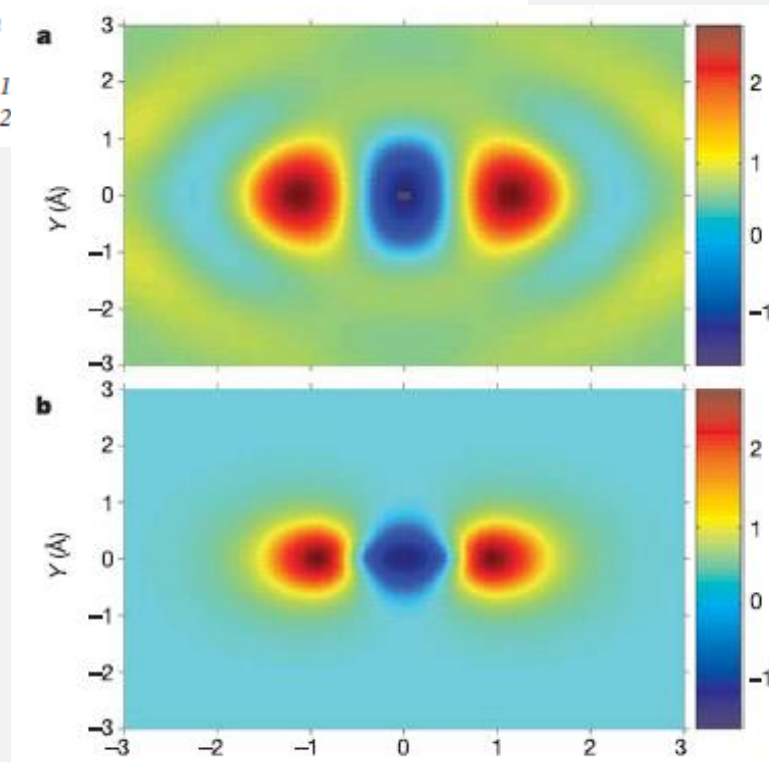
¹National Research Council of Canada, 100 Sussex Drive, Ottawa, Ontario K1A 0R6, Canada

²University of Ottawa, 150 Louis Pasteur, Ottawa, Ontario K1N 6N5, Canada

³INRS- Energie et Matériaux, 1650 boulevard Lionel-Boulet, CP 1020, Varennes, Québec J3X 1

⁴PRESTO, Japan Science and Technology Agency, 4-1-8 Honcho Kawaguchi Saitama, 332-0012

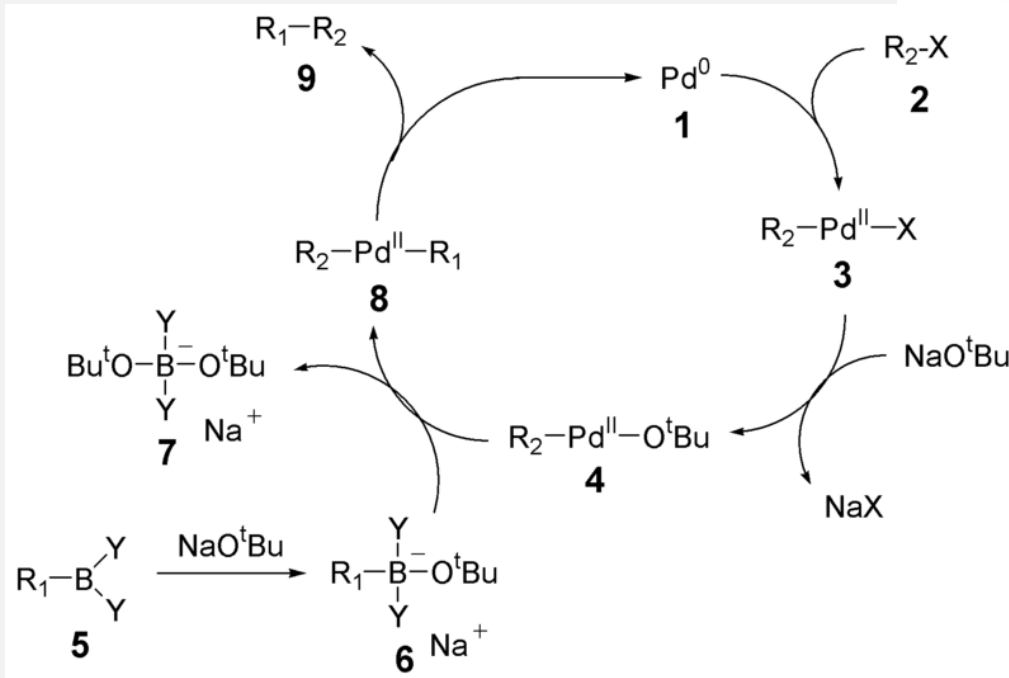
Molecular orbital wavefunction of N₂
a. tomographic image reconstruction
b. 2p σ_g orbital





2010 年ノーベル化学賞

- クロスカップリング
– 金属等を触媒にした
化学基(base)の反応



The Nobel Prize in Chemistry 2010



Heck



Negishi



Suzuki

palladium-catalyzed
cross couplings in organic synthesis



現行の化学論文の例

Angewandte Chemie (IF=13.734 (2012)) より

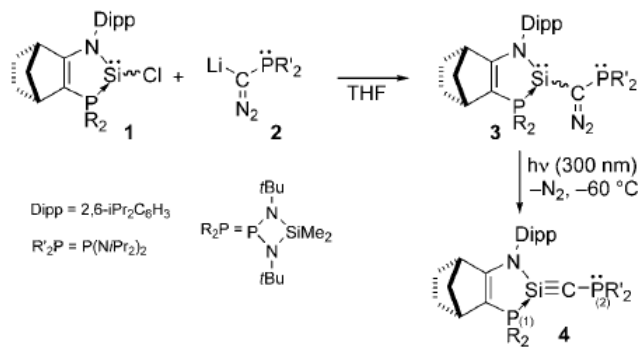
Angewandte
International Edition
Chemie

DOI: 10.1002/anie.201003616

VIP Main-Group Triple Bonds

Synthesis and Structure of a Base-Stabilized C-Phosphino-Si-Amino Silyne**

David Gau, Tsuyoshi Kato,* Nathalie Saffon-Merceron, Abel De C3zar, Fernando P. Coss3o, and Antoine Baceiredo*



Scheme 1. Synthesis of phosphino(silyl)diazomethane 3 and silyne 4.

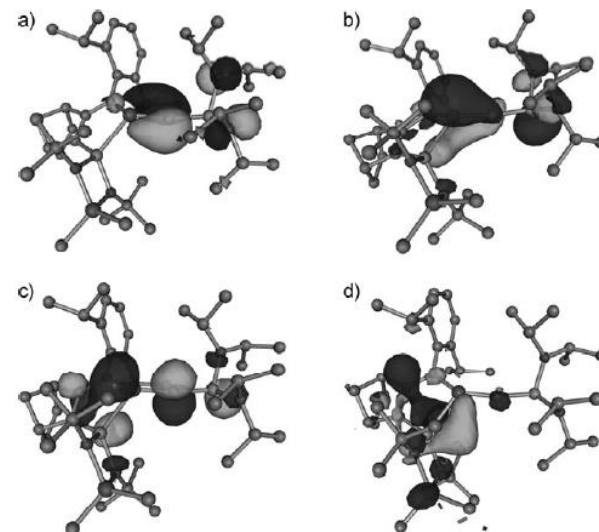
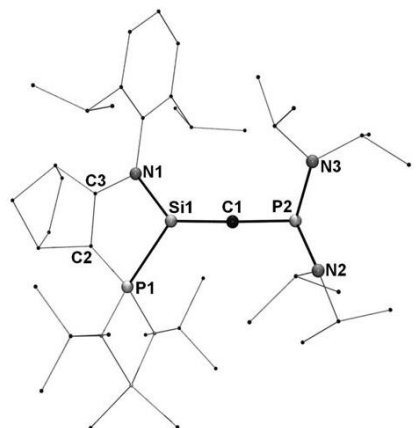


Figure 3. Calculated frontier orbitals of 4 contoured at 0.04 atomic units (bHandH/6-31G*). Eigenvalues of the molecular orbitals [eV]: a) HOMO -4.05, b) HOMO-1 -4.19, c) LUMO -1.26, d) LUMO+7 +1.66. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

試作(合成)して

→ 構造解析して

→ 量子化学計算

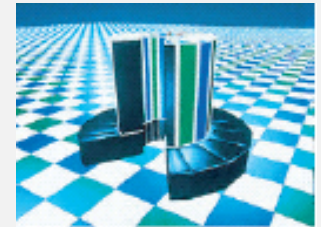


タンパク質量子化学計算における 諸問題



プログラム開発と大規模計算の始まり

- 1966 IBMOL の開発 (Clementi)
- 1970 Gaussian70 の開発 (Pople)
- 1972 TNF 錯体 (50原子) の *ab initio* HF 計算 (Clementi)
- 1974 MOLECULE 開発とポルフィンの計算 (Almlöf)
- 1976 水の分子動力学計算 (Lie, Clementi, 吉嶺)
- 1976 スーパーコンピュータ CRAY-1 の開発
- 1979 分子研電子計算機センター運転開始
HITAC M-180(IAP)x2
- 1981 福井ノーベル化学賞受賞
- 1992 Gaussian92 が DFT 法をサポート
- 1998 Pople, Kohn ノーベル化学賞受賞
- 2000 シトクロムc (1,738原子) の DFT 計算 (佐藤, 柏木)
- 2005 インスリン6量体 (4,728原子) の DFT 計算 (稲葉, 佐藤)
- 2013 Karplus, Levitt, Warshel ノーベル化学賞受賞



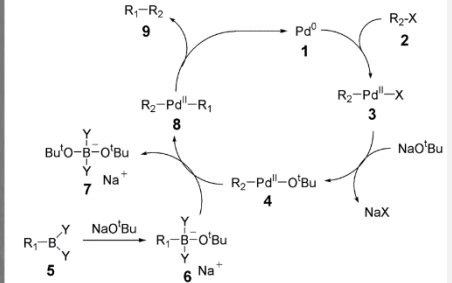


ナノスケールの分子機械

- 特異な反応を省エネルギーで
 - (密に詰まった)複雑かつユニークな電子状態を利用

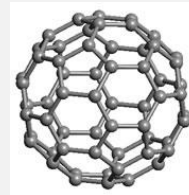
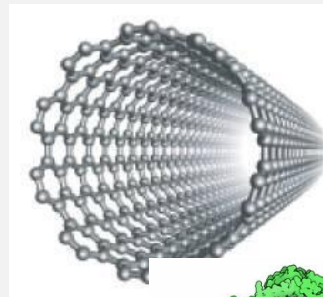
- 大きく分けて3つのアプローチ
 - 重金属(レアメタル)

- 大量生産技術
- 資源確保・汚染



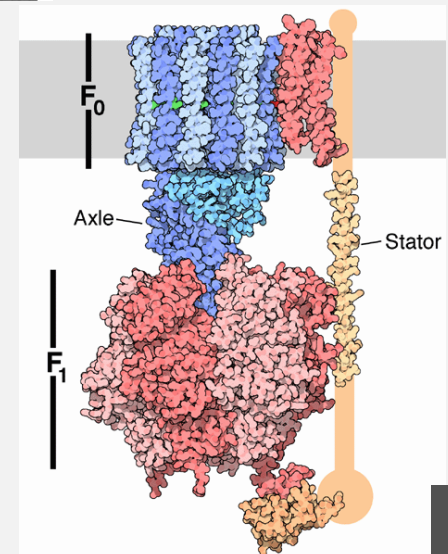
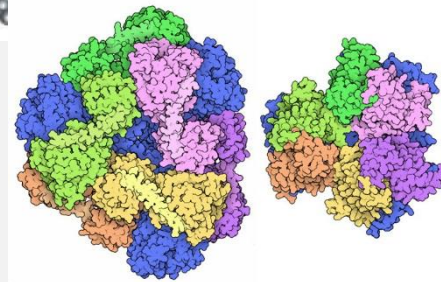
- ナノ構造

- 特徴ある構造
- 生産・加工技術



- タンパク質

- タンパク質工学
- 解析・設計技術





定量性ある高精度計算の必要性

体内温度における標準自由エネルギー変化
数~十数 kcal/mol

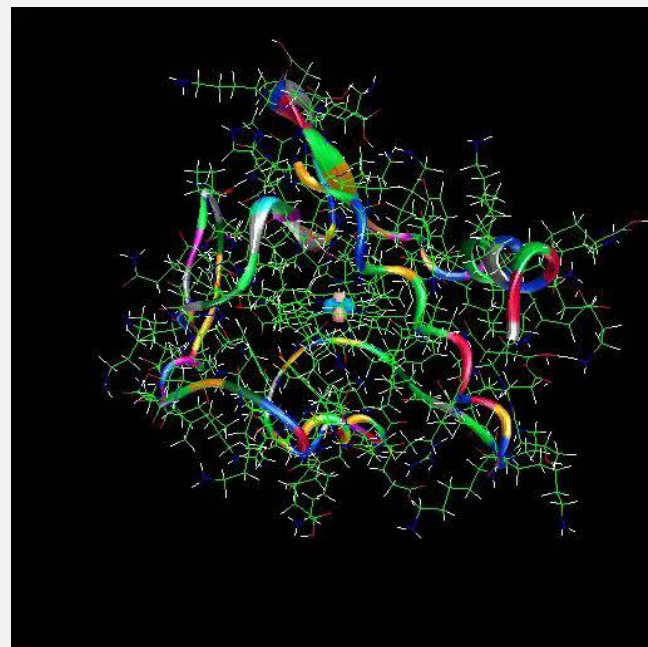
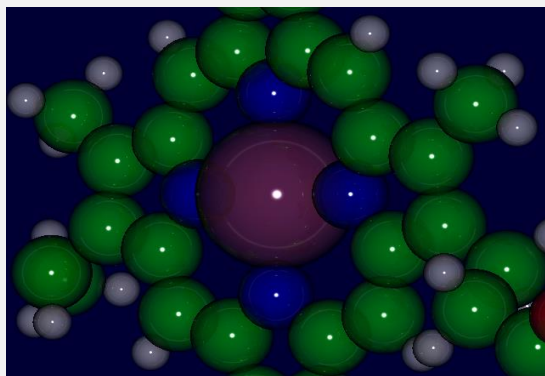
$$IP = E(N - 1) - E(N)$$

電子を抜くのに . . .

鉄イオン ~1000 kcal/mol

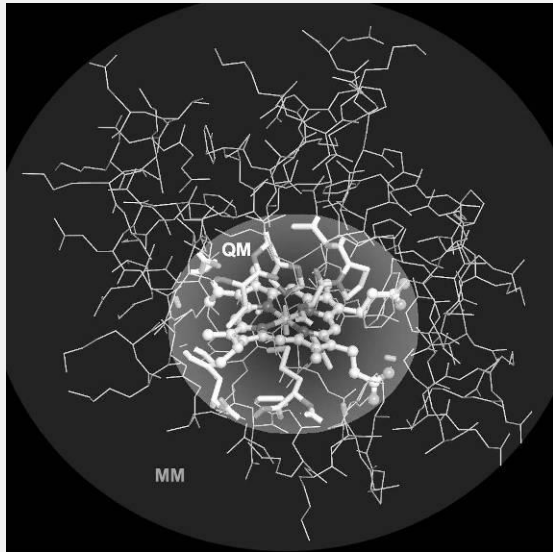
ヘム ~100

ヘムタンパク質 <10



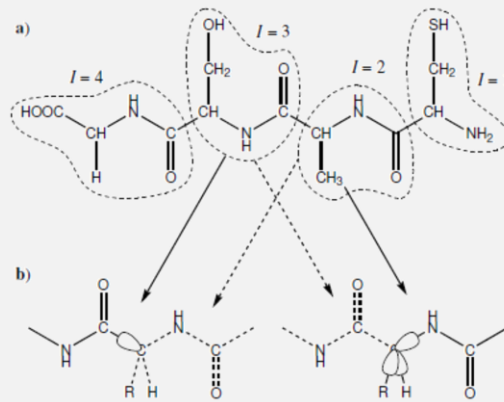


生体分子量子計算の挑戦



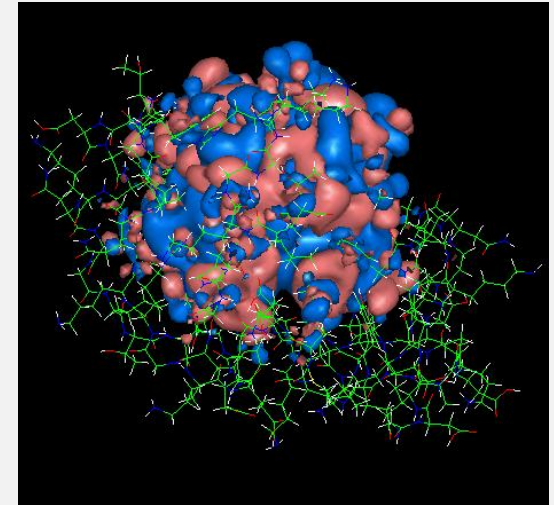
QM/MM, ONIOM:

- Gaussian



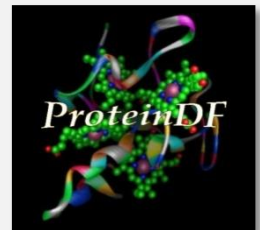
FMO:

- GAMESS
- ABINIT-MP



カノニカル分子軌道計算:

- ProteinDF





Roothaan 方程式 (再出)

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\epsilon$$

- ・ 微積分方程式 → 行列 (固有値) 方程式
- ・ 自己無撞着 (Self-Consistent Field; SCF) 計算で固有値 ϵ と固有ベクトル $\mathbf{C}$ を求める方法

$$F_{pq} = h_{pq} + J_{pq} + \alpha K_{pq} + \beta \mu_{pq}$$

1 電子項

$$h_{pq} = \int g_p(\mathbf{r}) \left(-\frac{1}{2} \Delta - \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} \right) g_q(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

クーロン項

$$J_{pq} = \sum_{rs} P_{rs} \langle pq | rs \rangle$$

Fock 交換項

$$K_{pq} = \sum_{rs} P_{rs} \langle pr | qs \rangle$$

交換相関項

$$\mu_{pq} = \int g_p(\mathbf{r}) \mu_{XC}[\rho(\mathbf{r})] g_q(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

2 電子 (分子) 積分

$$\langle pq | rs \rangle = \int g_p(\mathbf{r}) g_q(\mathbf{r}) \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} g_r(\mathbf{r}) g_s(\mathbf{r}) d\mathbf{r} d\mathbf{r}'$$

基底関数 (given) $g_p(\mathbf{r})$

$$S_{pq} = \int g_p(\mathbf{r}) g_q(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

$$P_{pq} = \sum_i C_{pi} C_{qi}$$

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{pq} P_{pq} g_p(\mathbf{r}) g_q(\mathbf{r})$$



タンパク質分子サイズと計算資源

- サイズに関するルール

残基数 : 原子数 : 電子数 : 軌道数 (行列次元)
 $\simeq 100 : 2000 : 7000 : 10000$

100残基タンパク質なら	1億要素	3GB/3行列
1000残基タンパク質なら	100億要素	300GB/3行列

- 律速計算

- 分子積分計算 : クーロン項、Fock交換項
- 数値積分計算 : 交換相関項
- 行列演算 : 行列積、対角化

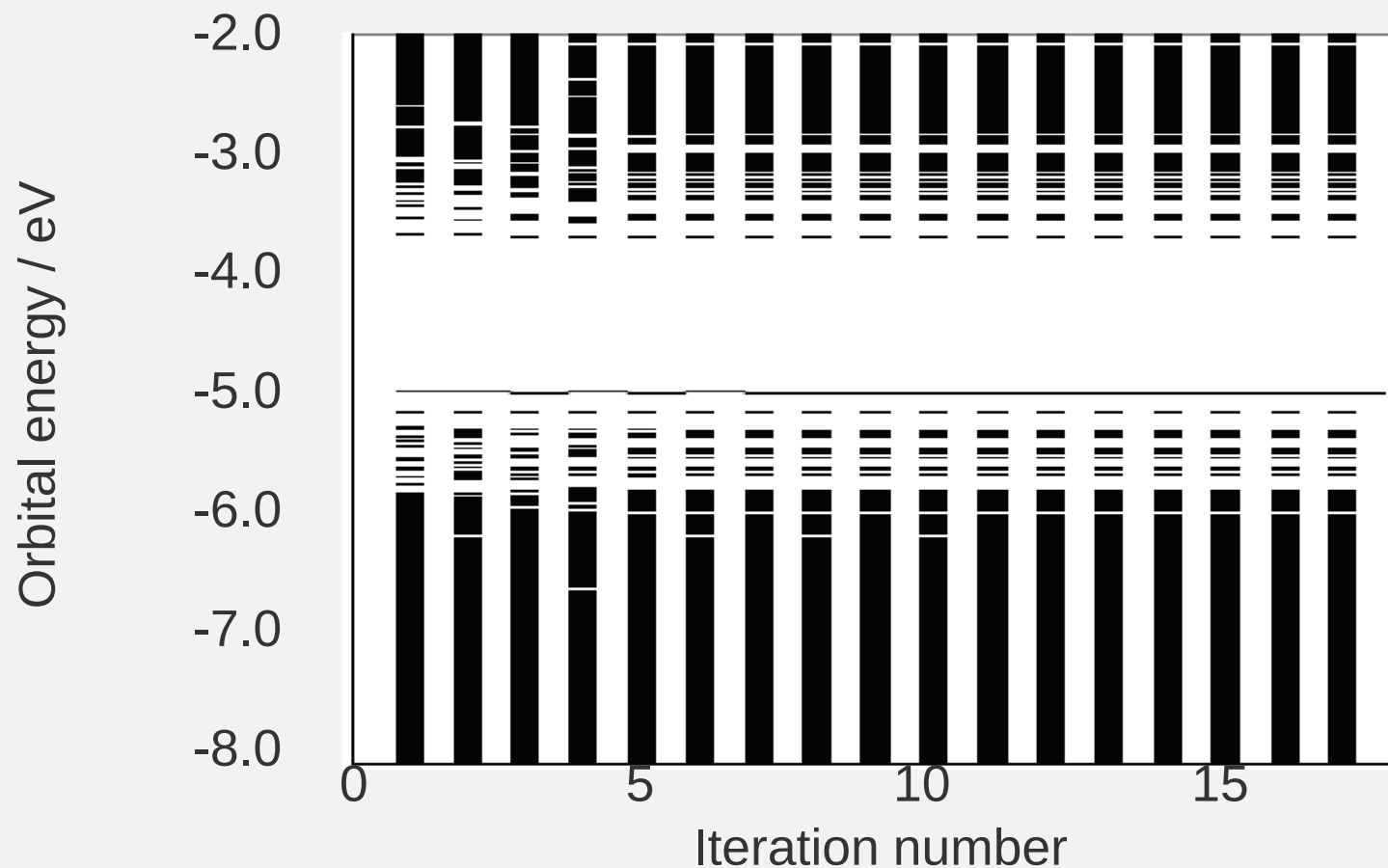
- 並列計算

- 巨大行列を分散保持、律速計算毎にタスクを分割
- 例えば 99.9x % → 数 1000~10000 並列規模



SCF の収束

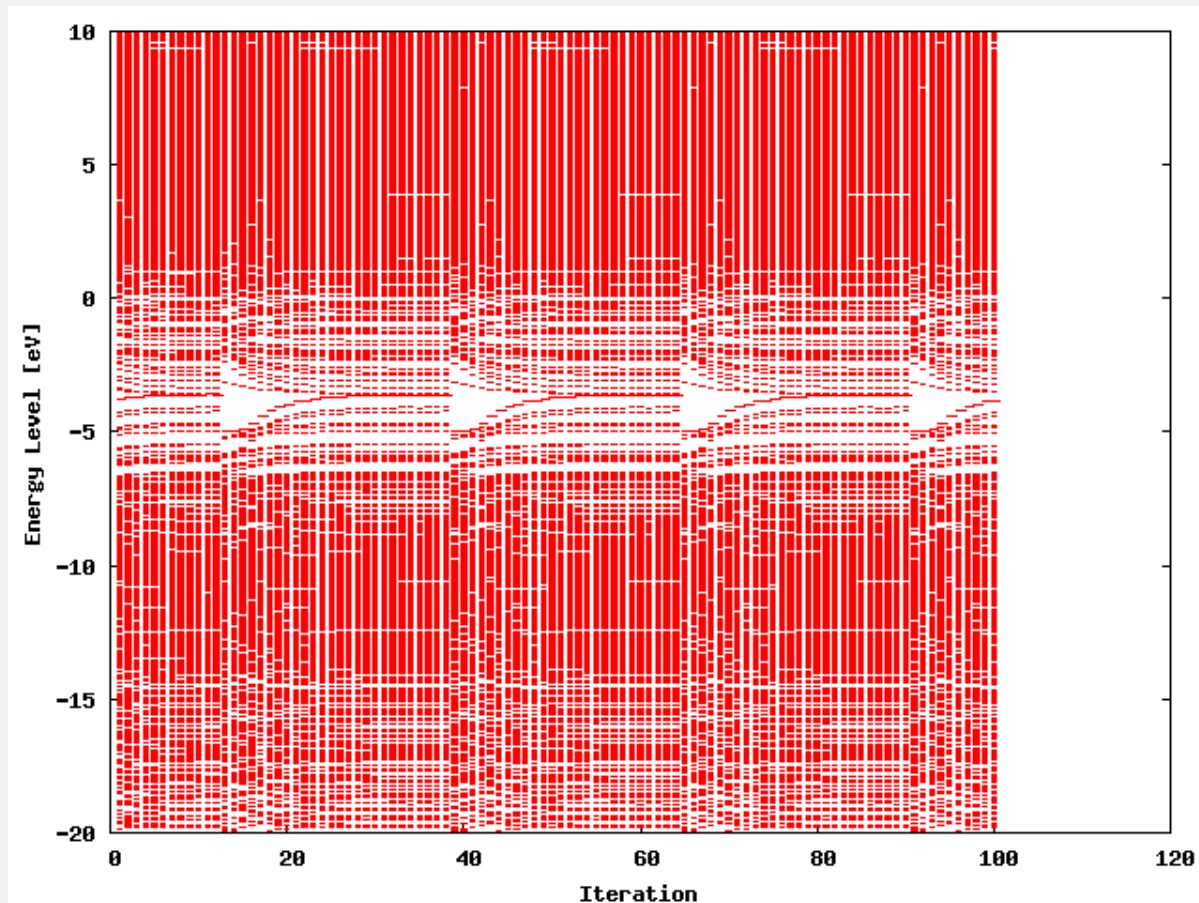
- 理想的な収束





SCF 計算失敗例

- 被占軌道と空軌道の入れ替わり
- ギャップが空いていない





計算シナリオと収束法

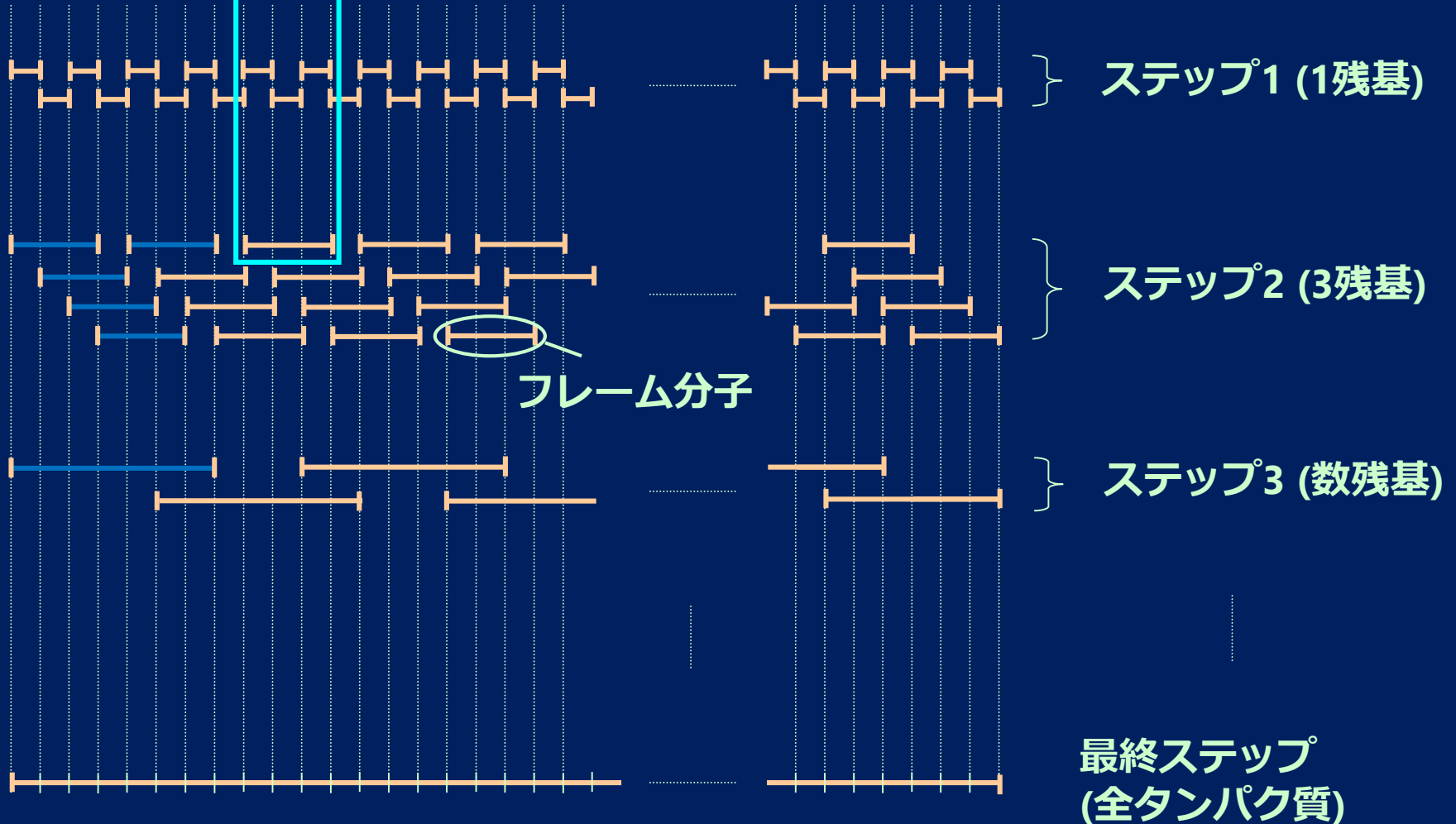
- **タンパク質全電子計算のためのSCF初期値作成法**
 - タンパク質計算を達成するために必須の技術
 - 計算シナリオ、QCLO法
- **SCF計算収束法 (本日は省略)**
 - SCF計算を安全・安定に収束へと導く技術
 - 軌道重なり, プロジェクション, レベルシフト, ミキシング
 - 特にタンパク質のような巨大な系において重要
 - SCF計算収束を加速する技術
 - Anderson, DIIS, GEDIIS, ...
 - 正しく収束するならば、SCF計算は何回転してもかまわない
 - ...が、収束加速はそのまま計算時間の短縮に貢献



タンパク質全電子計算のシナリオ

GRGQFPREHTVIAWQNTTY FPRETQH

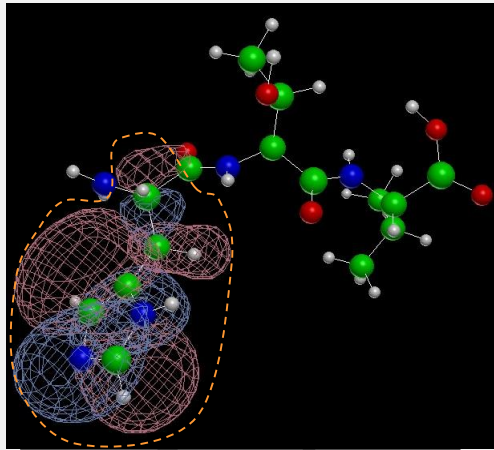
アミノ酸シーケンス





QCLO (Quasi-Canonical Localized Orbital)

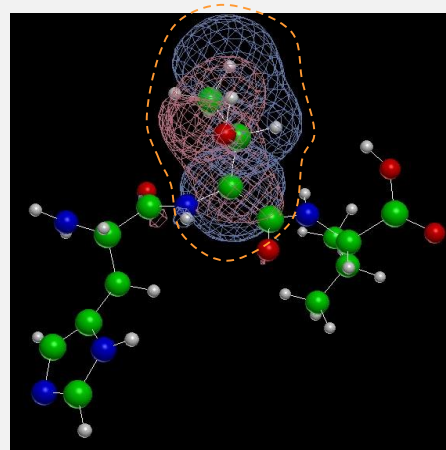
- 任意の空間で局在化し、その空間内ではカノニカル軌道



HIS

THR

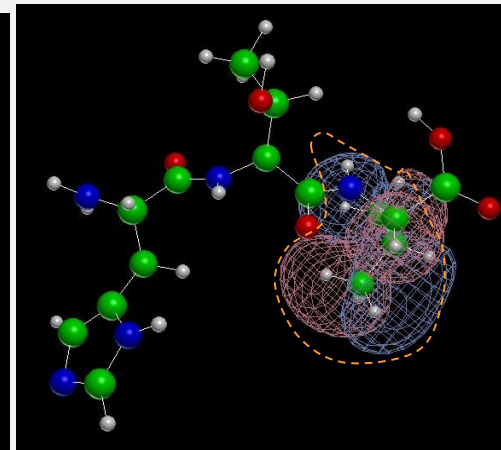
VAL



HIS

THR

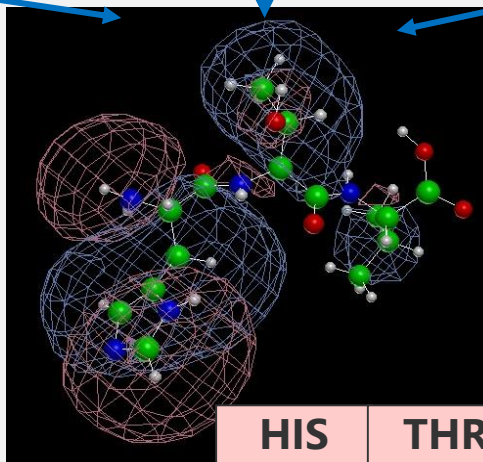
VAL



HIS

THR

VAL



HIS

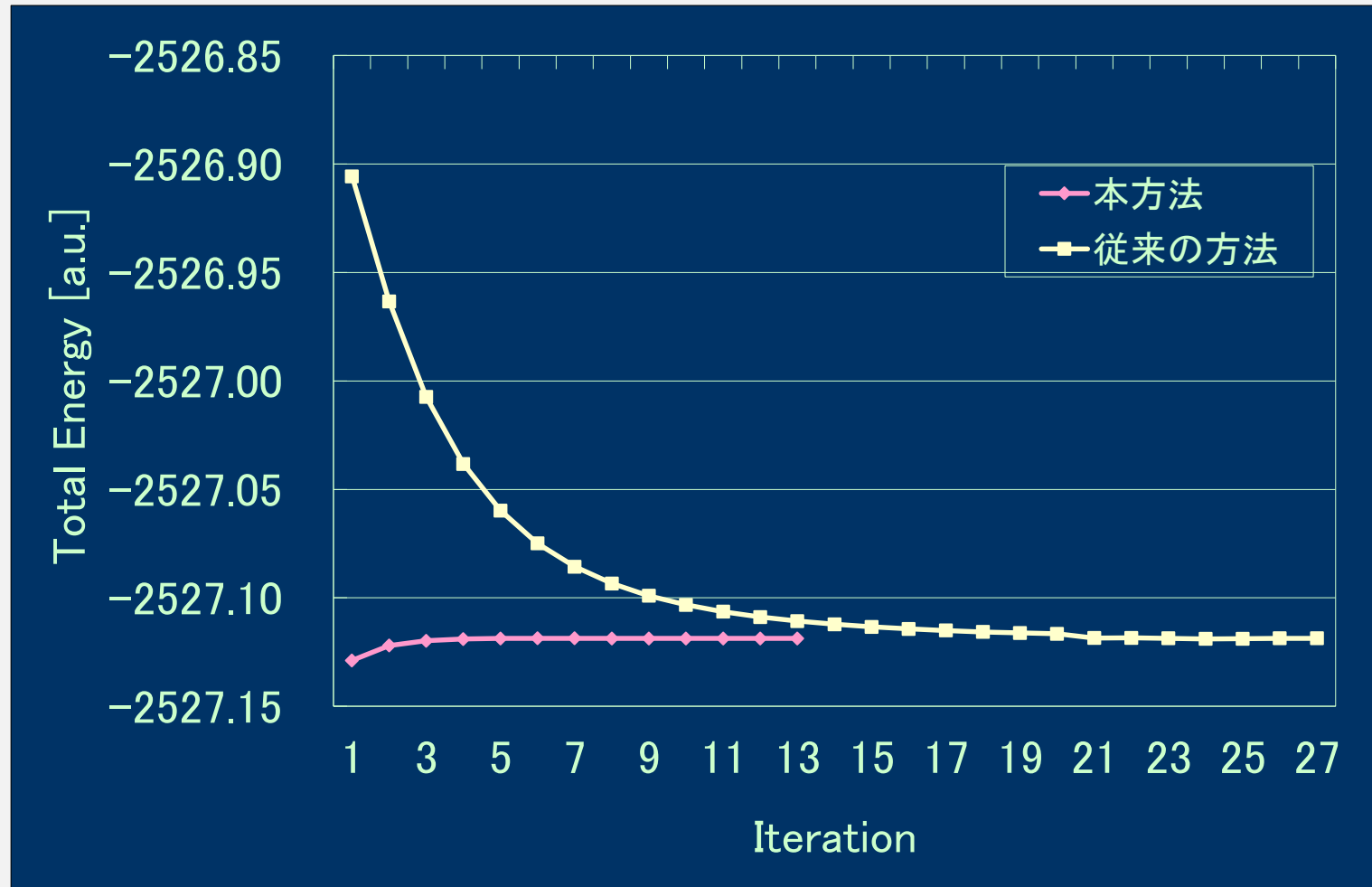
THR

VAL

組み合わせると
より長いペプチド鎖の
良い初期値に



ペプチド鎖 全エネルギー収束過程



約20倍解に近い初期値が得られた



現状と将来展望



生化学と量子化学

- 生化学

- 生命現象を化学的に研究する分野
- 「理論やるより試験管を振れ」

20～30年前までは、「化学」でも同じでした...

- 量子化学 (再出)

- 量子力学原理を化学の問題に適用する分野
- 分子構造・物性・反応性の理論的解析
- 一般的な低分子では十分な信頼性が立証

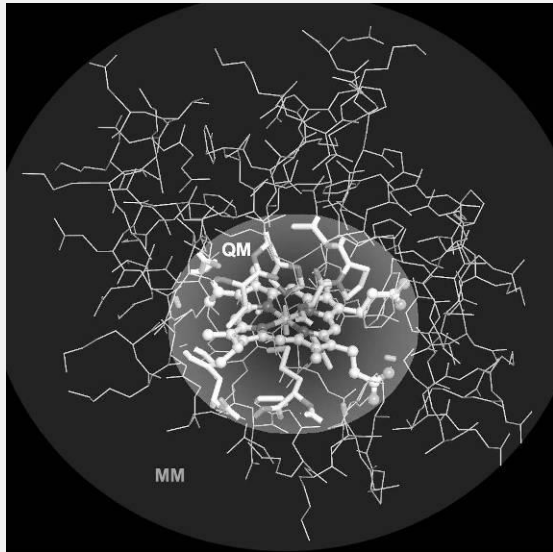


量子化学を生化学に適用する際の壁

- そもそも昔のハード・ソフトウェア資源ではできなかった
 - 構造のモデル化と計算方法の近似
 - 活性中心周辺のみ扱う (サイズの縮小)
 - アミノ酸残基(and/or側鎖)と基質
 - ヘムタンパク質 → ポルフィン+上下配位子
 - 計算方法の近似 (信頼性の低い計算法)
 - 望みのプログラムが存在しない
 - 1990年代の製薬会社の失敗
- 構造を近似したり信頼性の低い方法を用いては生化学の諸問題に対応できない
 - 一般化学分子の標準法による生体分子の丸ごと計算

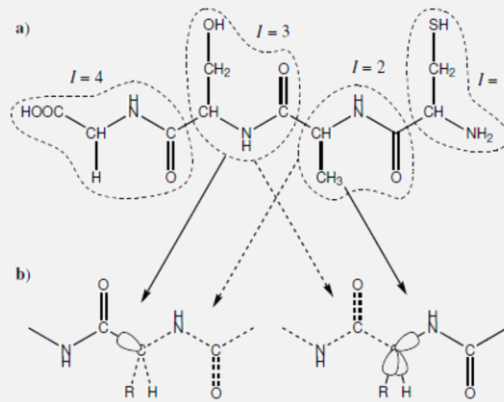


生体分子量子計算の挑戦 (再出)



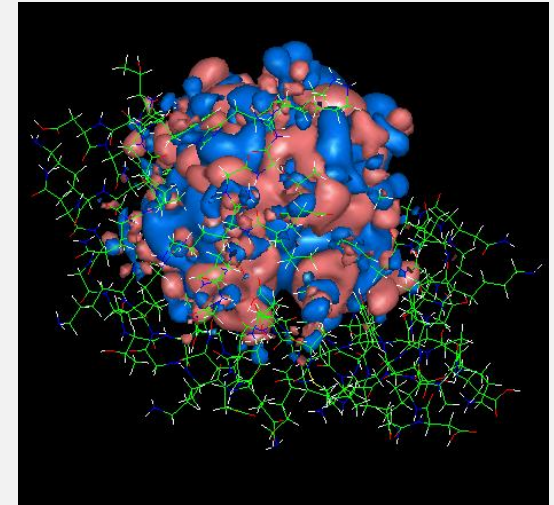
QM/MM, ONIOM:

- Gaussian



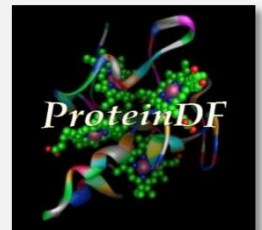
FMO:

- GAMESS
- ABINIT-MP



カノニカル分子軌道計算:

- ProteinDF



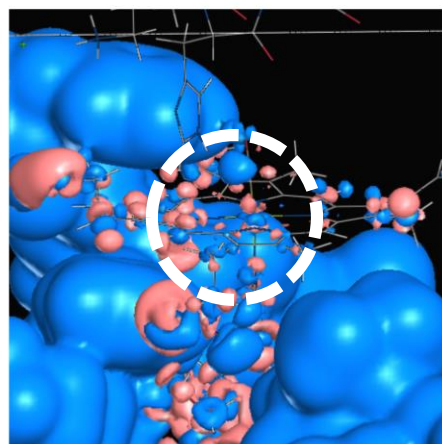
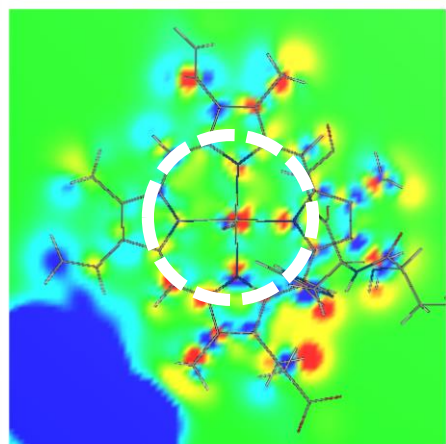
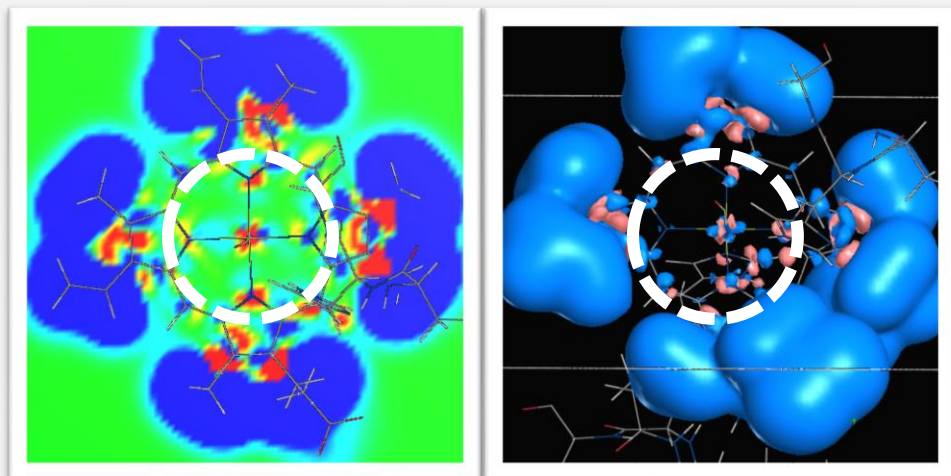


タンパク質を含めた全電子計算の重要性

実験では当然の事実

側鎖や官能基の置換、
アポタンパク質の付加により
活性中心の電子構造が劇的に変化

→全領域をQMで扱う必要性



MbCO差電子密度分布

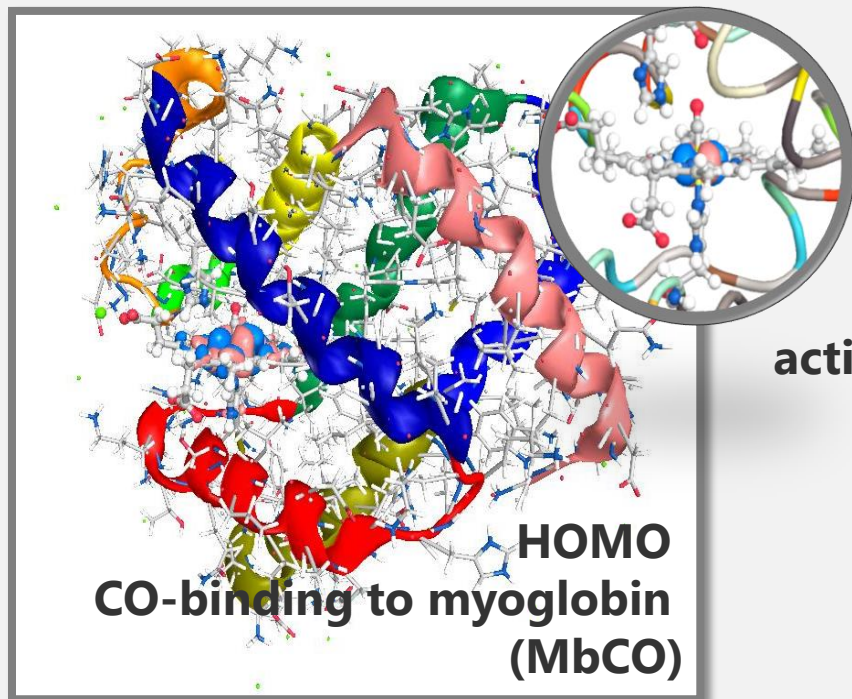
(上)側鎖を置換
Fe-ポルフィン→Fe-プロトポルフィリン

(下)周辺ペプチド数の比較
3残基→14残基

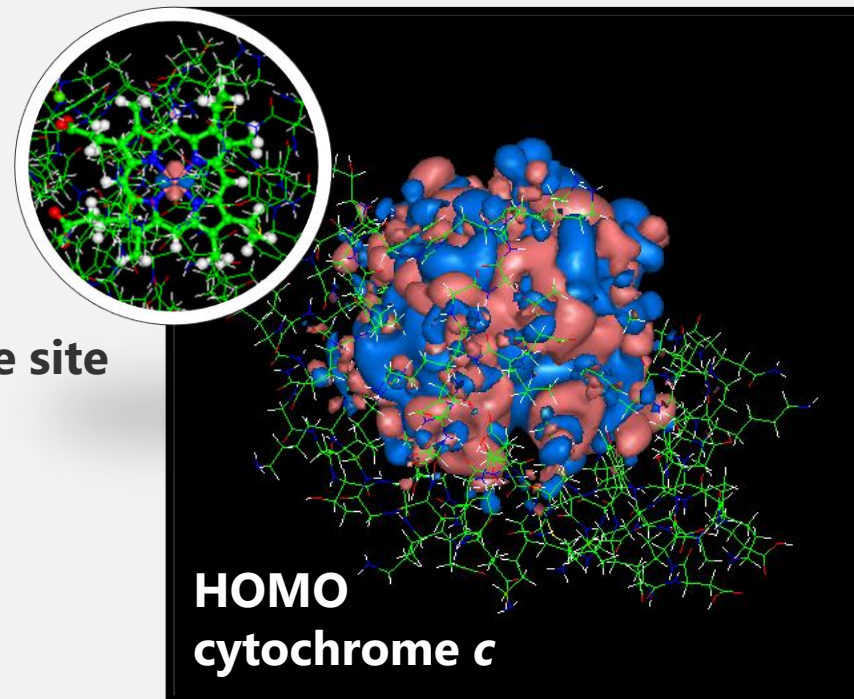


全電子計算例

- ヘムタンパク質の分子軌道 -



active site



Mb : Fe(III)で失活

HOMOの成分

94.7% : Feのd軌道

99.9% : Heme+近位His

Cyt.c : Fe(II) $\leftrightarrow$ Fe(III)で電子移動

HOMOの成分

85.2% : Feのd軌道

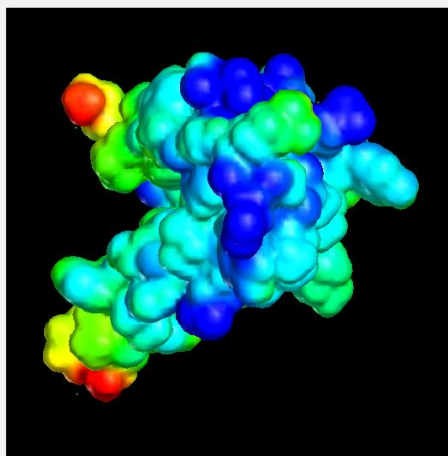
- 主成分の同じHOMOでも分子軌道の広がりには違いが見られる
 - 機能の違いと相関(?)



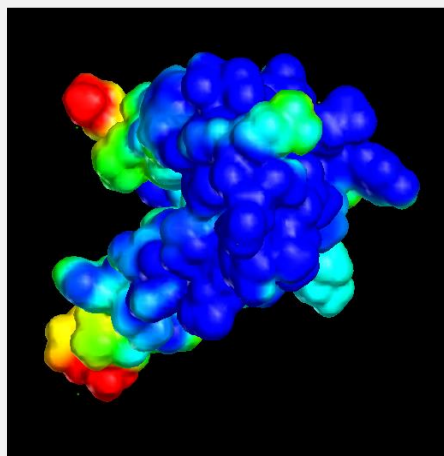
全電子計算例

- インスリンの静電ポテンシャル -

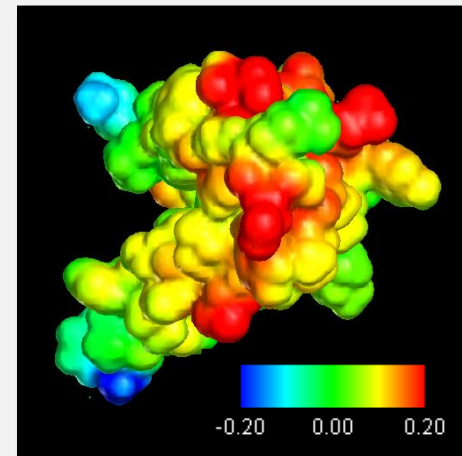
- タンパク質の相互作用に関わる重要な物理量
- 全電子計算から高精度な静電ポテンシャルが算出可能



ProteinDFによる
全電子計算結果



古典計算結果
(各原子の電荷はアミノ酸
のRESP電荷を使用)

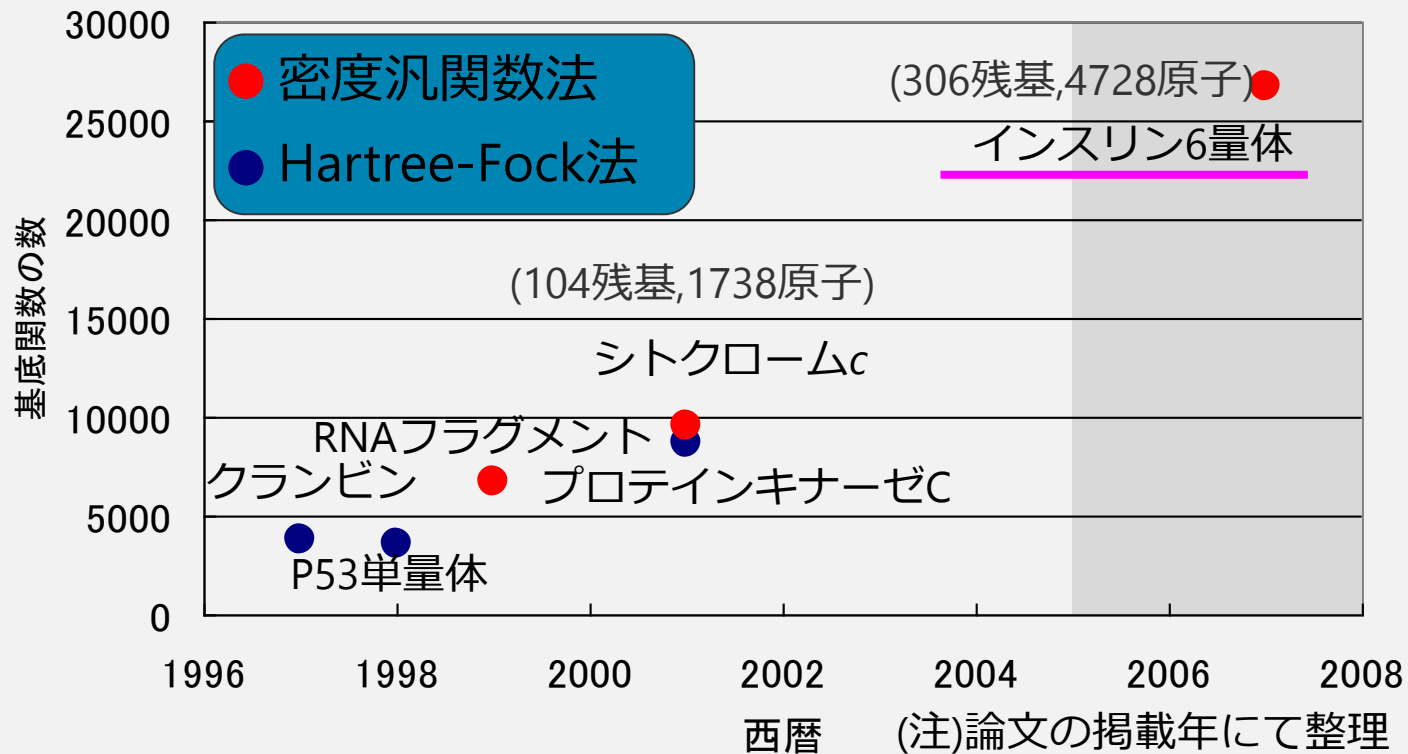


全電子計算と
古典計算の**差**

- 主流の古典計算では、**misleading**を招く恐れがある



カノニカル分子軌道計算のサイズ

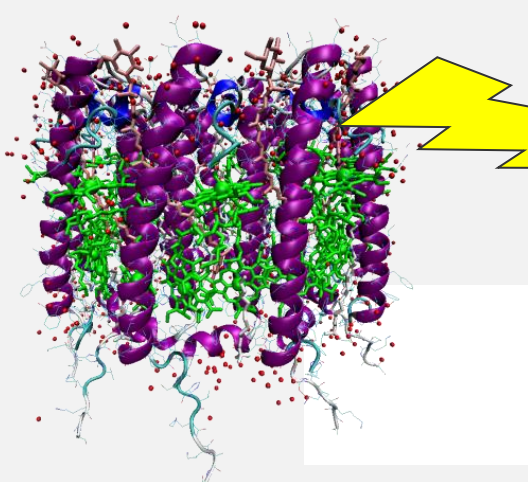




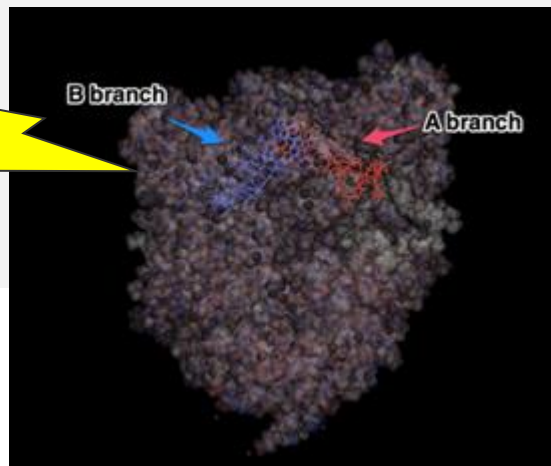
機能的タンパク質と“モノづくり”

集光機能

広い波長範囲で光エネルギーを捕捉することで太陽エネルギー収集デバイスとして展開可能



アンテナタンパク質



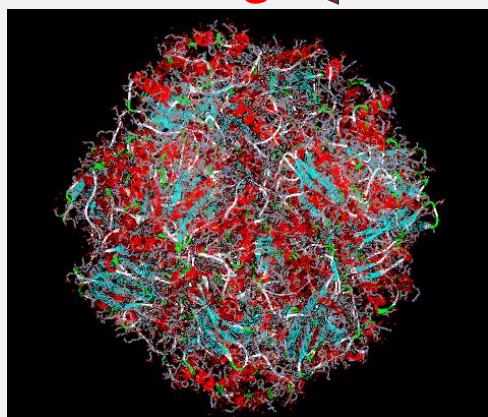
光合成反応中心タンパク質

光電変換機能

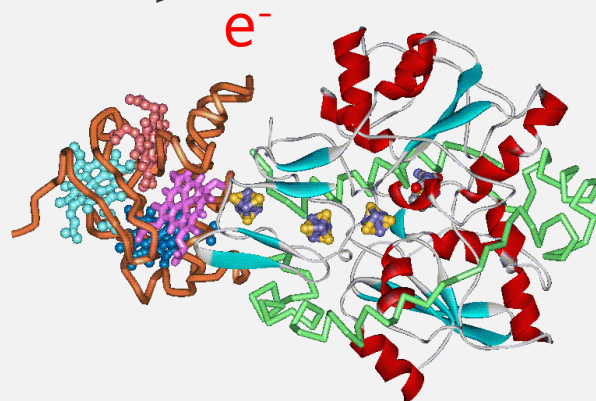
高効率で電子を取り出すことで、実用的なバイオ発電システムとして展開可能

CO₂固定機能

律速状態を打破する(1000倍でパーフェクト・ルビスコ)ことで、CO₂削減や、食糧、バイオ燃料といった諸問題への展開可能



ルビスコ



ヒドロゲナーゼ

H₂発生機能

酸素による失活を防止することで、水素を大量製造するクリーンなデバイスとして展開可能



タンパク質研究のための道具の現状

- タンパク質工学
 - ほぼ完成 (力技も使える状況)
 - 自在なアミノ酸置換、大量生成
- 遺伝子解析・システムバイオロジー
 - ターゲットタンパク質の絞り込みなどに有用
- 立体構造解析
 - X線や NMR 構造解析、古典分子 (動) 力学
 - なぜ機能するかという、後付的ビジョンを与える
- 問題点
 - 加工技術はほぼ完成、計測技術も進んでいる
 - 制御・予測の技術が遅れている

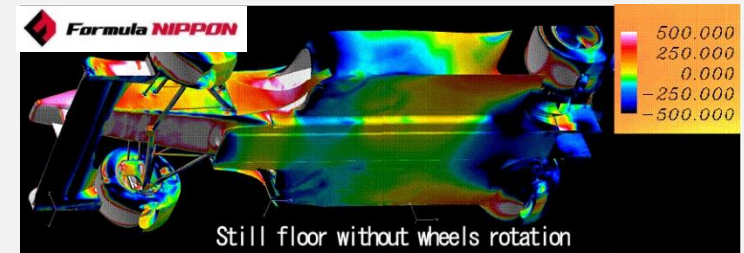
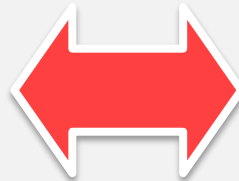


リアル系にフィードバックする シミュレーション

- 製造系の最適化プロセス

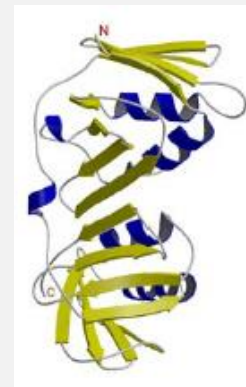
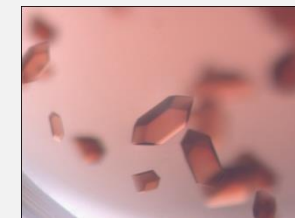
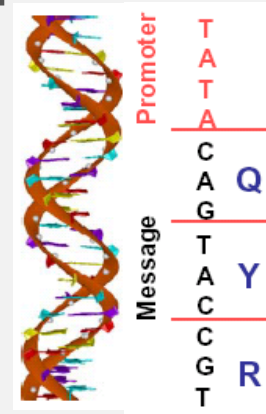
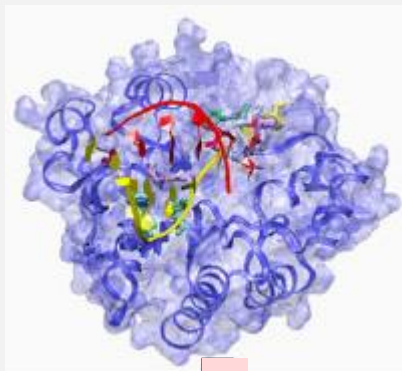


実機試作



フォーミュラカーの非定常空力解析(FrontFlow/Red)
床・車両相対速度の影響

- バイオ系の最適化プロセス？



酵素精製・遺伝子改変酵素試作

遺伝情報／ホモロジーサーチ 構造解析／MD

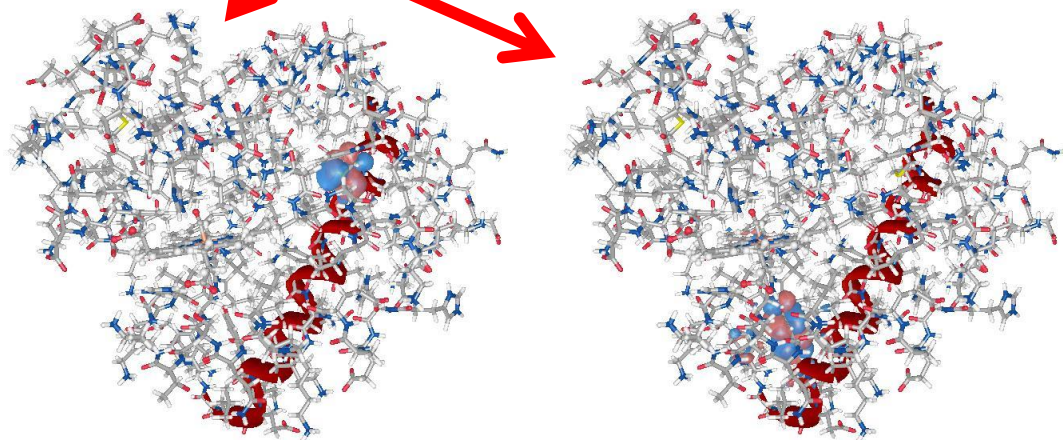
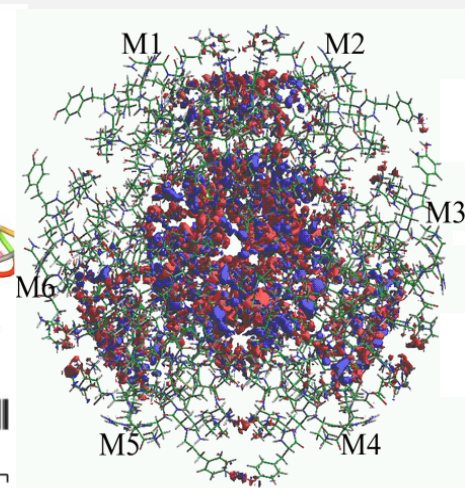
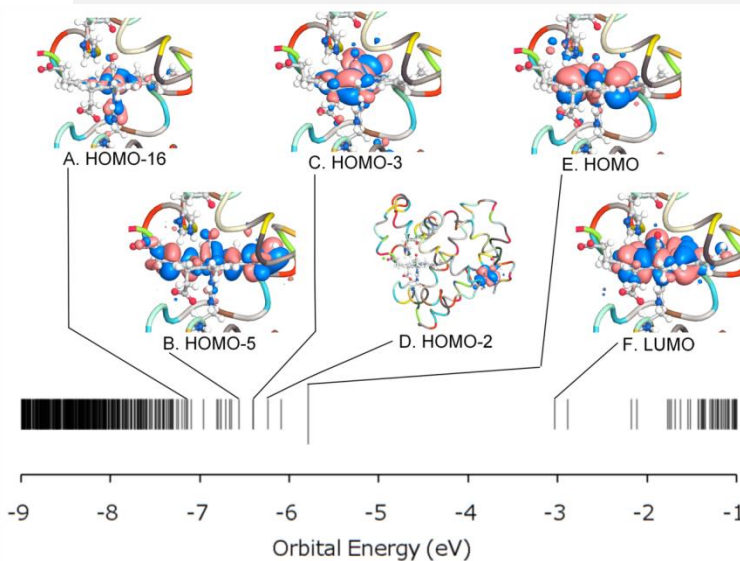
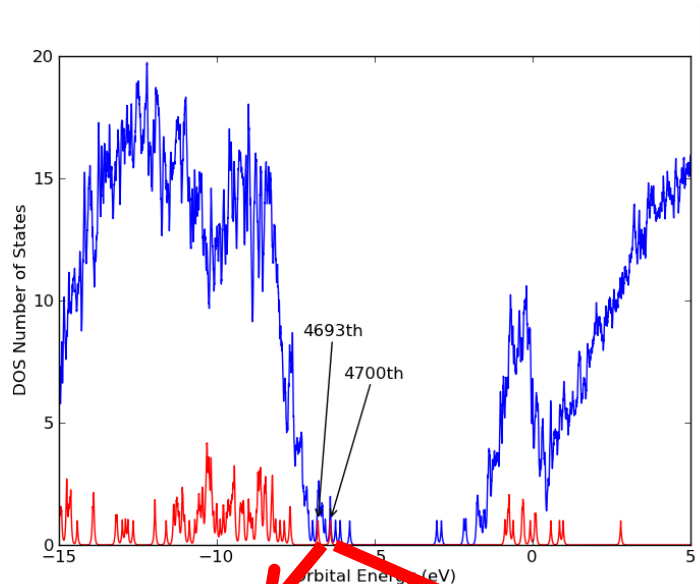


Diels-Alder 反応 (再出)

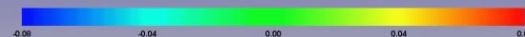
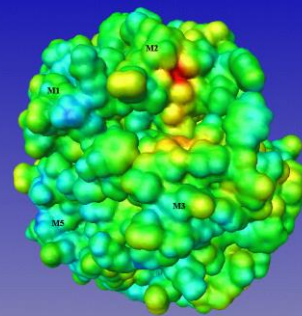
- ▶ 共役ジエン(ブタジエン)にアルケン(エチレン)が付加して6員環構造を生じる反応
- ▶ この反応の機構は量子化学によって明確に説明される
 - ▶ 共役ジエンの最高被占軌道(HOMO)とアルケンの最低空軌道(LUMO)の間の相互作用によって、2つの σ 結合がそれぞれの分子の π 軌道面の同じ側で協奏的に生成
 - ▶ **共役ジエンに HOMO のエネルギー準位を上昇させる電子供与性基、アルケンに LUMO のエネルギー準位を低下させる電子吸引性基を置換すると、軌道相互作用が大きくなり反応が加速**

分子軌道、電子密度、状態密度、相互作用 解析

- タンパク質の階層構造と電子状態との間で、詳細かつ直接的な解析



The difference between the ESP using the DF calculation and that using the classical calculation





文藝春秋 2010 年 9 月号より

- 京大 山中伸弥 教授

ES細胞だけで作用する遺伝子を片っ端から全部見つけたいと思っていました。...(自分で一から作るしかないと思っていた)ところが、理研の仕事の中にES細胞由来のデータも入っていた。データを解析するプログラムも、NCBIで無料で公開されていた。



- ソニー 大賀典雄 氏

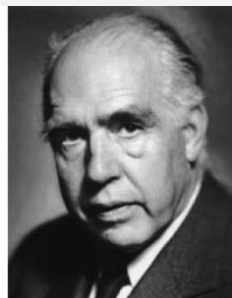
(1978年) 当時、ソニーではちょうどウォークマンが売れ出した時期でしたが、エンジニアとして世の中の誰も知らないこと(CD開発)をやるのが面白くないはずがない。



量子力学とタンパク質工学の融合が 技術革新を生み出す



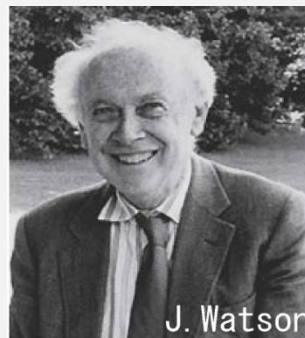
M. Planck



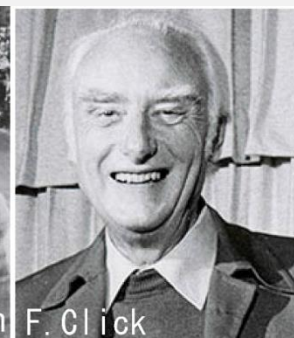
N. Bohr



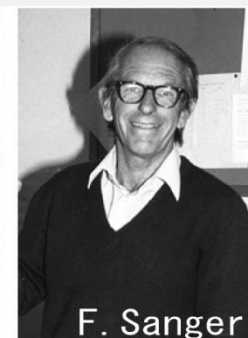
W. Heisenberg



J. Watson



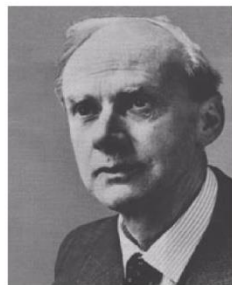
F. Click



F. Sanger



E. Schroedinger



P. Dirac



R. Hoffman



S. Cohen



H. Boyer



P. Berg



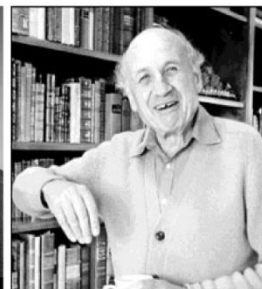
W. Gilbert



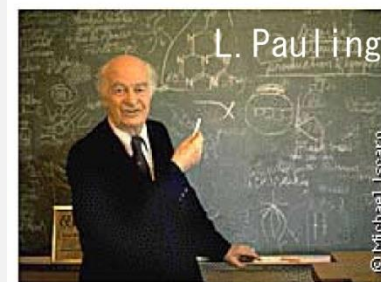
福井謙一



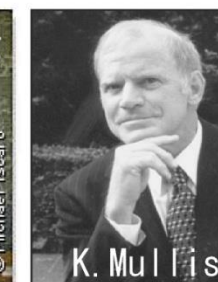
J. Pople



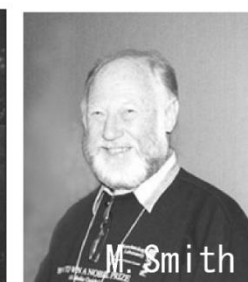
W. Kohn



L. Pauling



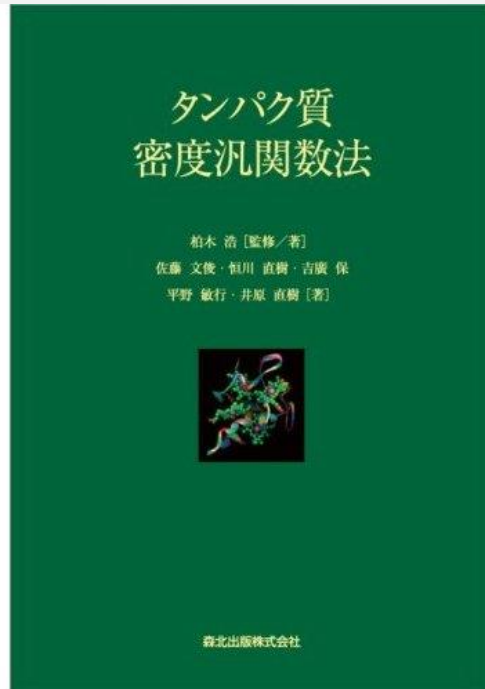
K. Mullis



M. Smith



参考文献



ISBN-13: 978-4627241411
基礎理論・教科書



ISBN-13: 978-4627879119
シミュレーションの
ノウハウ



ISBN-13: 978-4130624541
シミュレーションソフトの
作り方 (基礎編)