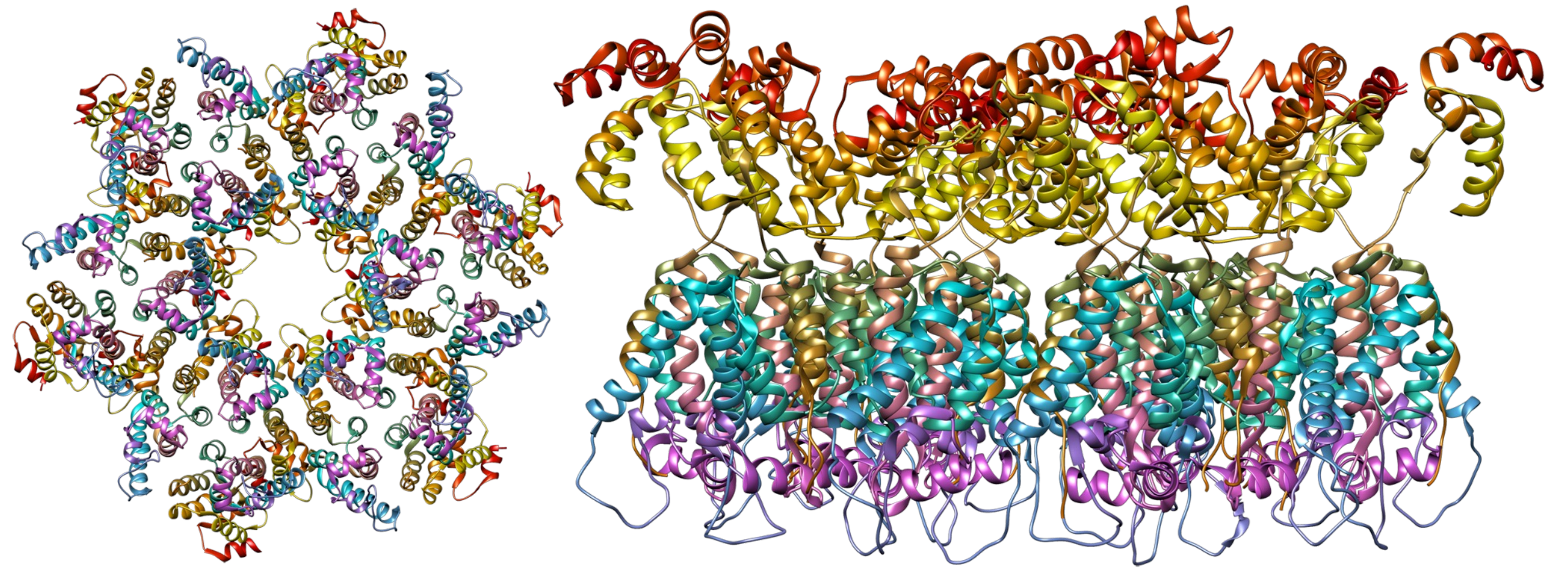


Kawasaki Quantum Summer Camp

分子のシミュレーション



通岡 知輝

Kazuki Tsuoka



Day 2

13:00-14:30 ハードウェア入門

14:30-14:40 休憩

14:40-15:25 量子機械学習

15:25-16:55 量子化学シミュレーション

実験をする前に結果を予測したいです。
あなたならどうしますか？

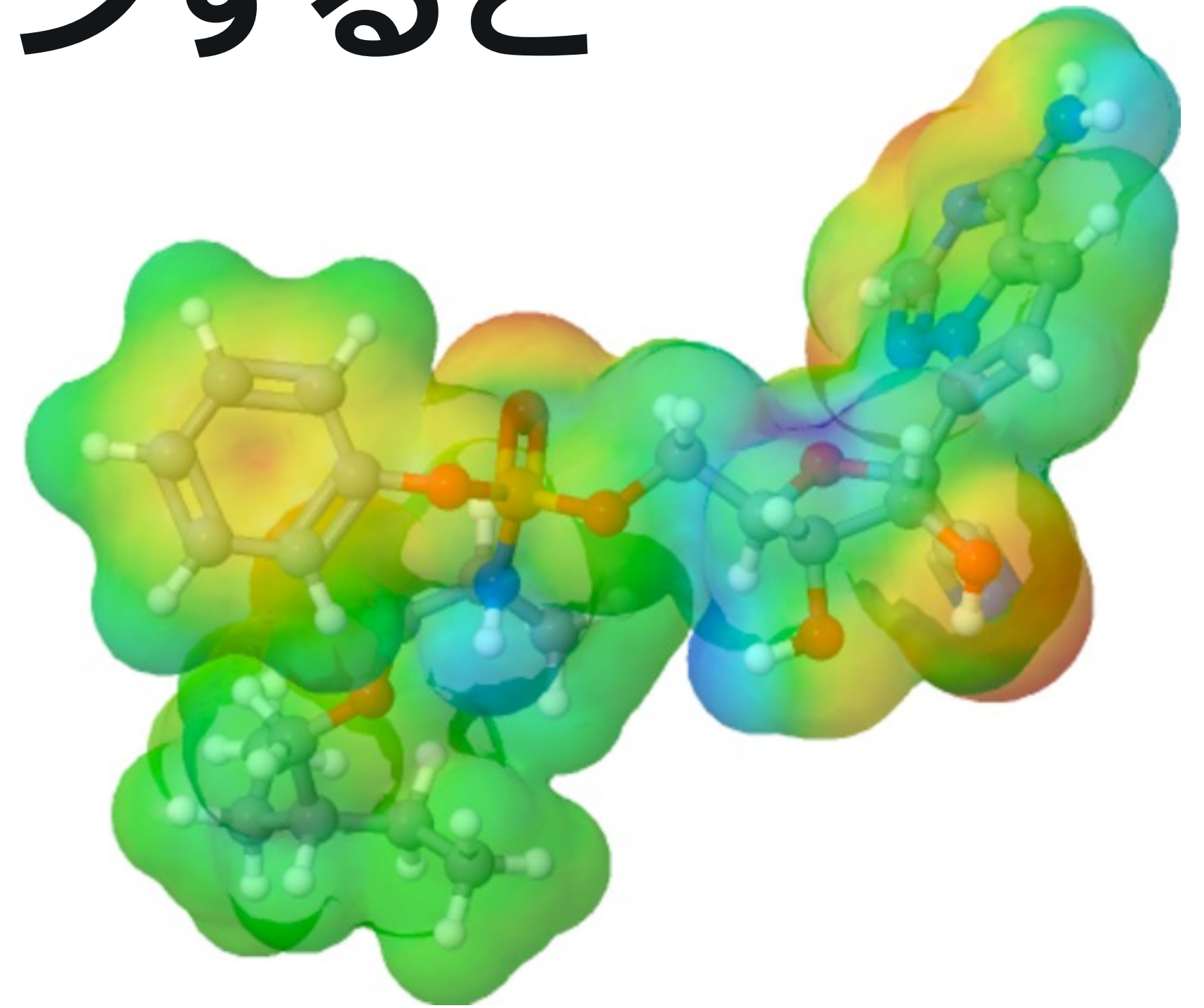


実験をする前に結果を予測したいです。
あなたならどうしますか？

- ・ インターネットで調べる
- ・ 知っている知識から自分で予測する
- ・ 知っている知識から
コンピューターでシミュレーションしてみる



新しい材料・薬を作るとき
実験の前に
コンピューターで
性能・効果をシミュレーションすると
効率的です！



計算科学主導の反応開発

PRESS RELEASE 2020/06/02



コンピュータが先導する α -アミノ酸の化学合成

～新反応開発の新しい戦略，開発時間の大幅短縮へ貢献～

ポイント

- ・ α -アミノ酸の一種で，効率的な合成法が存在しない α, α -ジフルオログリシンの化学合成に成功。
- ・ α, α -ジフルオログリシンの合成経路をコンピュータが予測し，合成化学実験により実証。
- ・ 計算科学主導の合理的な新反応開発が実現。その更なる発展に期待。

出典： https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/200602_pr.pdf

計算科学主導の反応開発

…また、精度の高い量子化学計算により「目的物が99.99%の収率で得られた」という保証は重要な開発指針となり、**初期検討で目的物が全く得られなかった際、実験を断念せず継続し、その原因は単離・精製方法にあることを明らかにする契機となりました。**このように、計算科学による反応予測は、実験科学者に数多くの有益な情報を提供してくれたことから、より合理的な反応開発が可能となりました。…

(かなりざっくりとしたイメージ)

- 電子にはスピンという性質がある
- スピンは上向きか下向きのどちらか
- 電子が分子の中で
 1. どこに → 軌道 (orbital)
 2. どの向きで → スピン (spin)

存在するかをビット列で表現したい

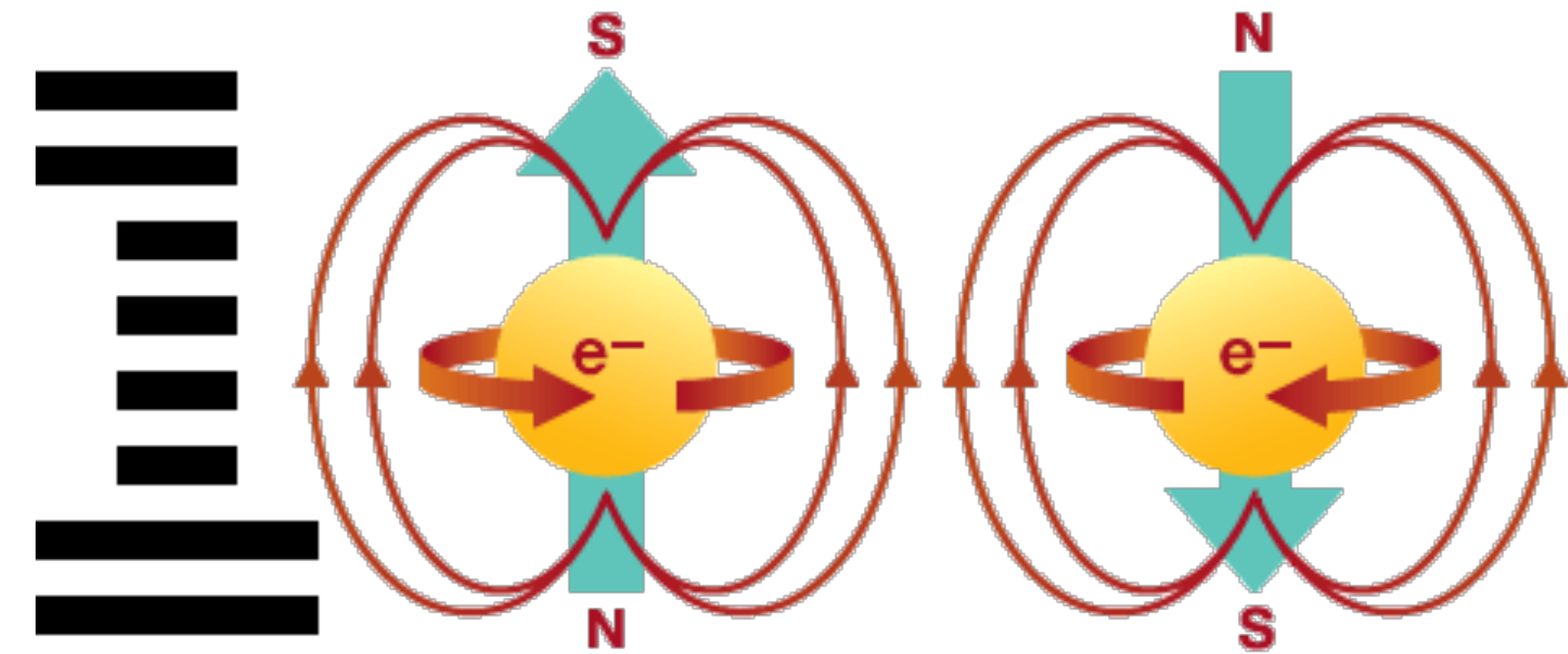
軌道が 2 つ、電子が 2 個のとき：

軌道 1 ・ 上スピン

軌道 1 ・ 下スピン

軌道 2 ・ 上スピン

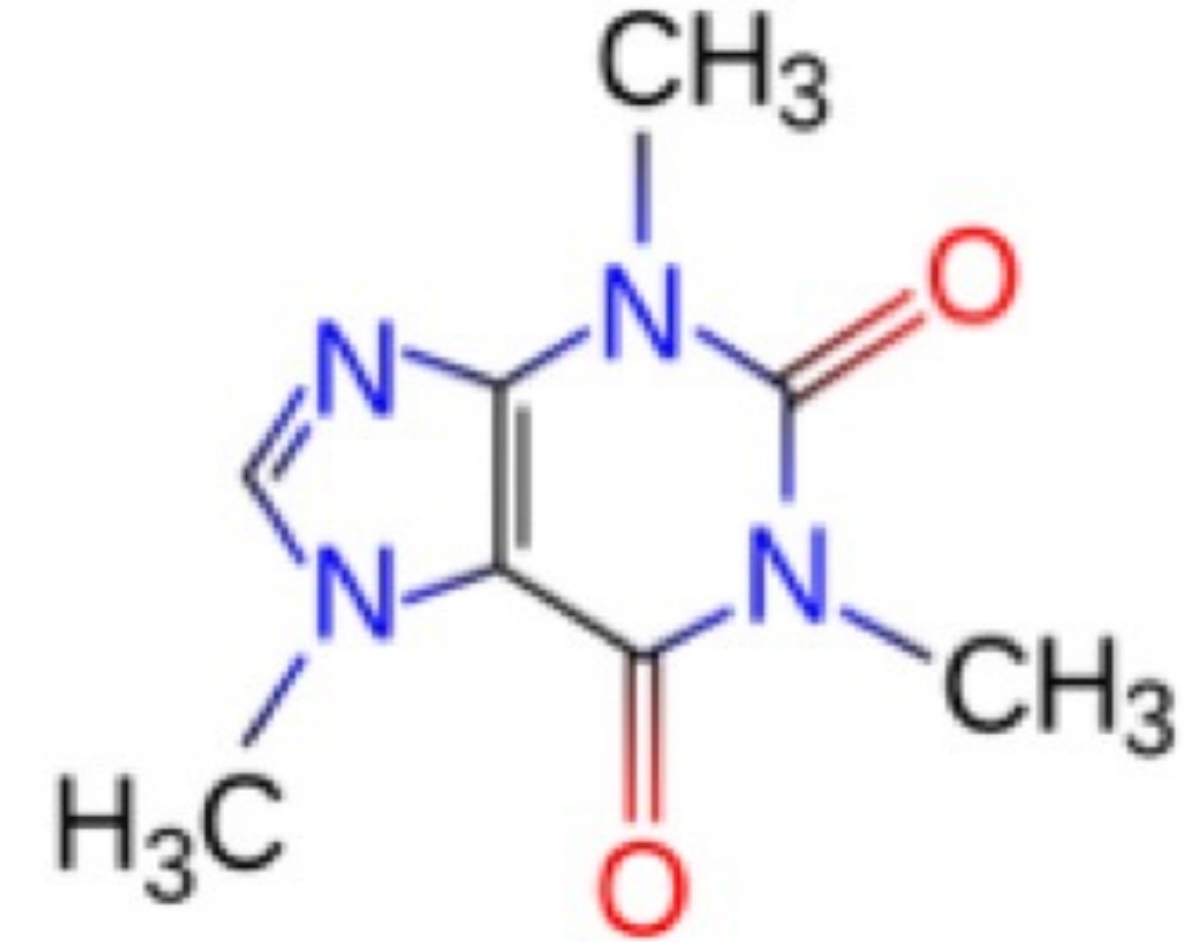
軌道 2 ・ 下スピン



<https://www.ibm.com/ibm/history/ibm100/us/en/icons/spintronics/>

カフェイン分子であれば、
160 量子ビット で分子を表現できる。

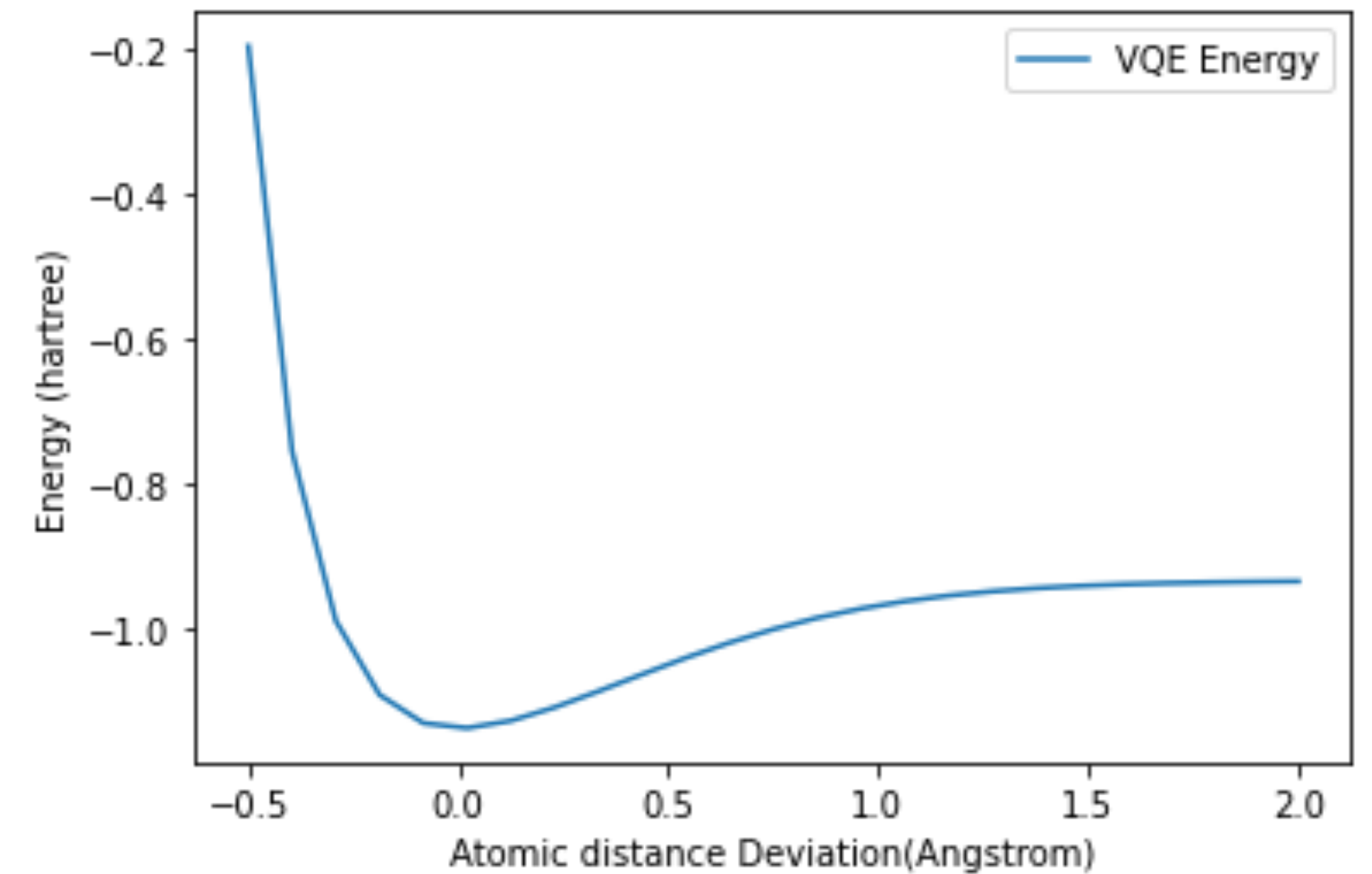
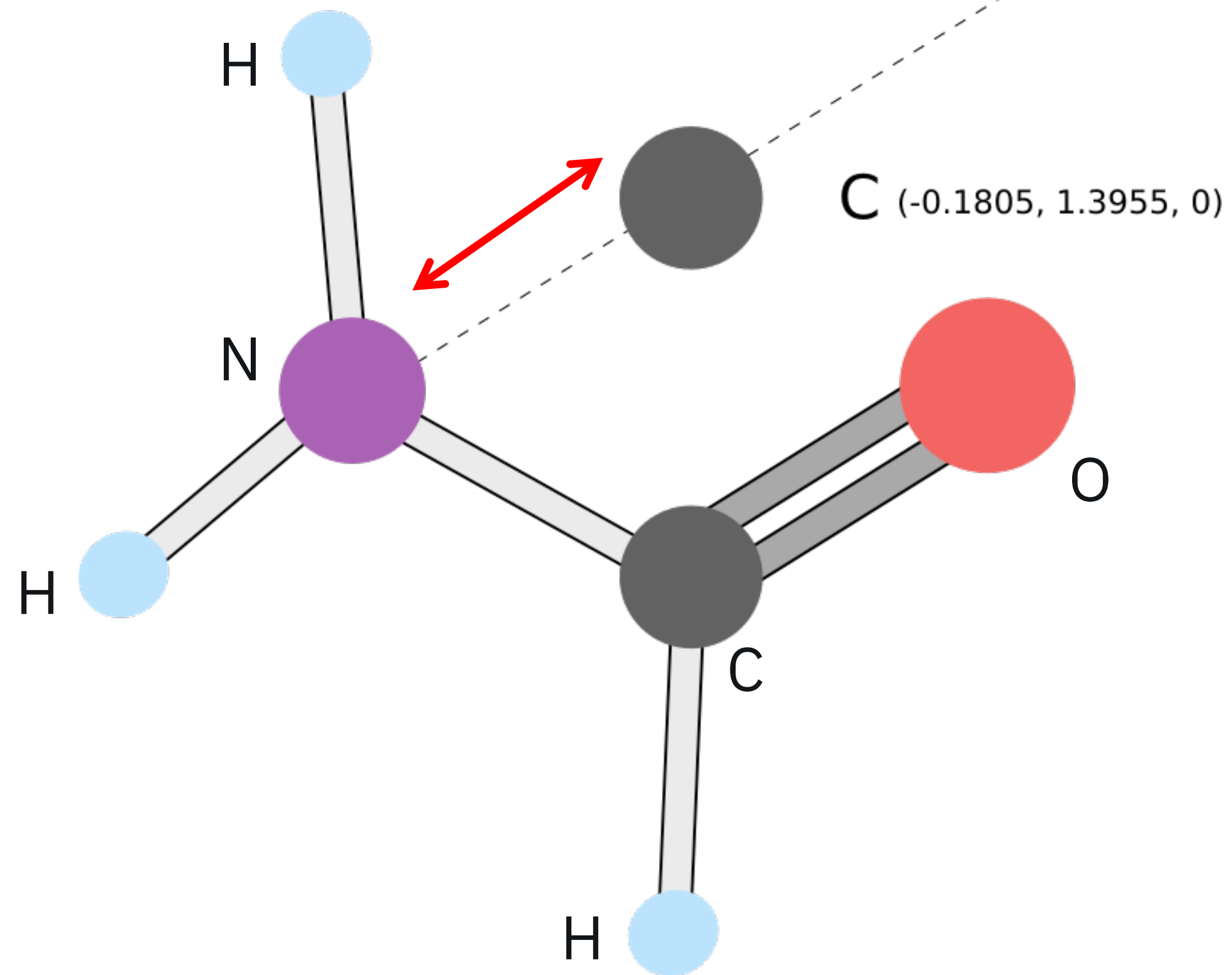
$$\begin{aligned} 2^{160} \times 128 \text{ ビット} &\doteq 10^{50} \text{ ビット} \\ &\doteq 10^{49} \text{ バイト (8ビット=1バイト)} \\ &= 10^{40} \text{ ギガバイト (GB)} \end{aligned}$$



古典コンピュータでは分子の情報が直接保存できない→計算できるかどうか以前の問題

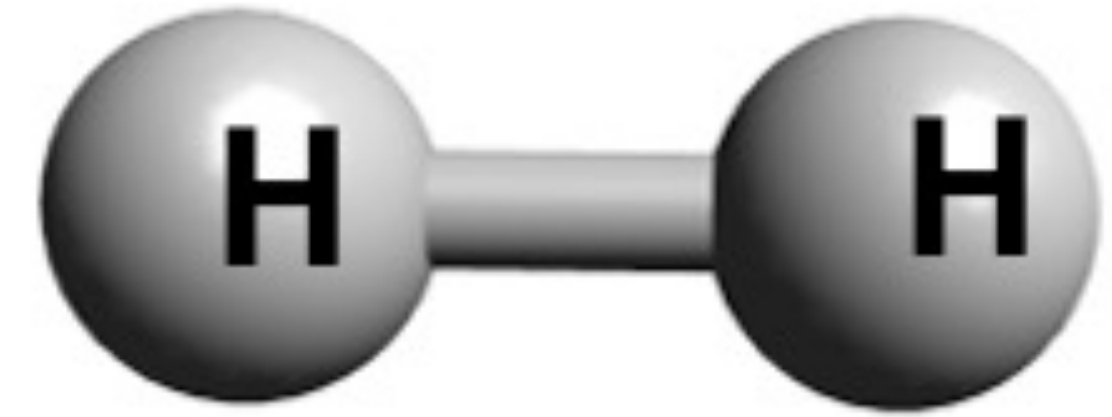
※近似を使えば計算できるので、「古典コンピュータで扱えない分子である」ということではないです。

今回の目標：簡単なモデルで薬の効果を調べる



分子と分子の間の距離を変えてエネルギーをシミュレーションすることで、新しい薬の効果を調べられます。

水素分子のエネルギーを求める



エネルギーを求めるためには、シュレディンガー方程式を解く必要があります。

$$\hat{H} |\psi\rangle = E |\psi\rangle$$

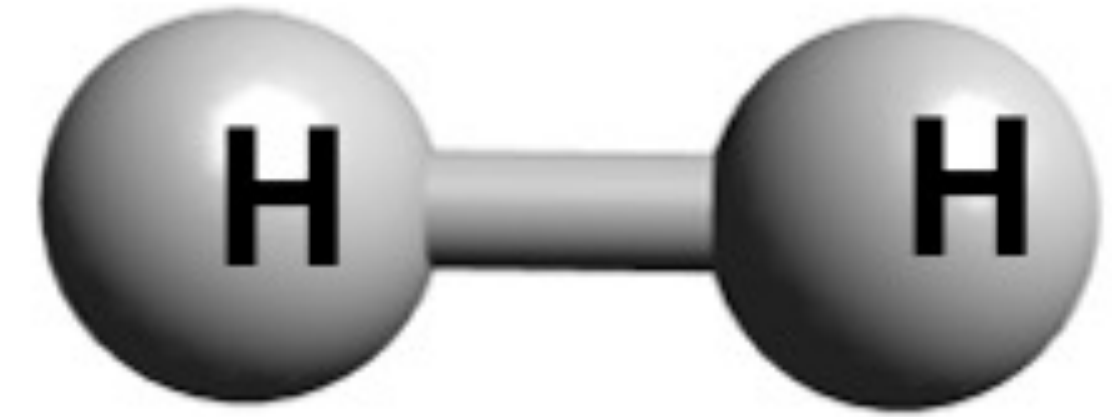
ハミルトニアン：波動関数からエネルギーを取り出す**演算子**。中身は分子によって変わる。

エネルギー：波動関数に固有のエネルギー

波動関数：粒子の位置情報が保存されている関数/ベクトル

参考) 演算子：関数に対して行う演算を記号で表現したもの。例えば、 d/dx は関数を x で微分する演算子とみなせる。

水素分子のエネルギーを求める



エネルギーを求めるためには、シュレディンガー方程式を解く必要があります。

$$\hat{H} |\psi\rangle = E |\psi\rangle$$

シュレディンガー方程式を「解く」 =
シュレディンガー方程式を満たす波動関数を発見すること

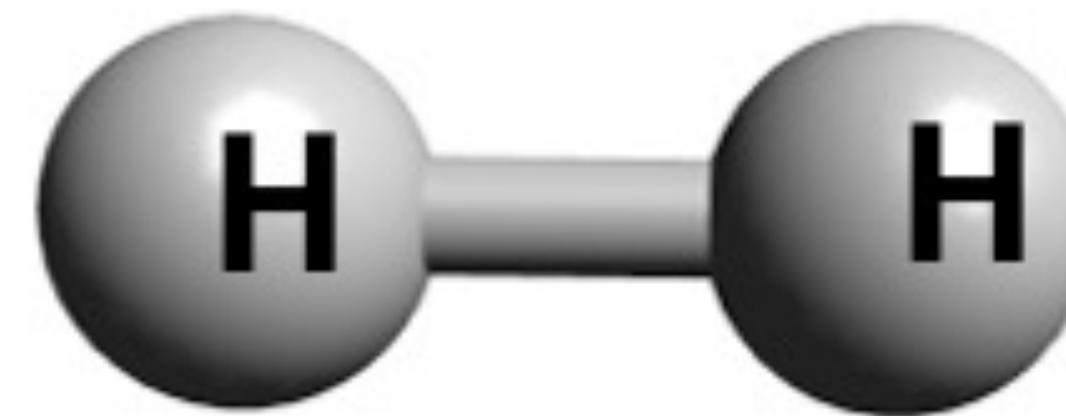
波動関数を発見するのは大変→変分法

詳細は省きますが、任意の関数/ベクトル $|\phi\rangle$ に対して以下の不等式が成立します。

$$E = \frac{\langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle} \geq \frac{\langle \phi | \hat{H} | \phi \rangle}{\langle \phi | \phi \rangle} = E'$$

→ $|\phi\rangle$ から計算されたエネルギーが低ければ低いほど、 $|\phi\rangle$ が $|\psi\rangle$ に近いことが保証されます

水素分子のエネルギーを求める

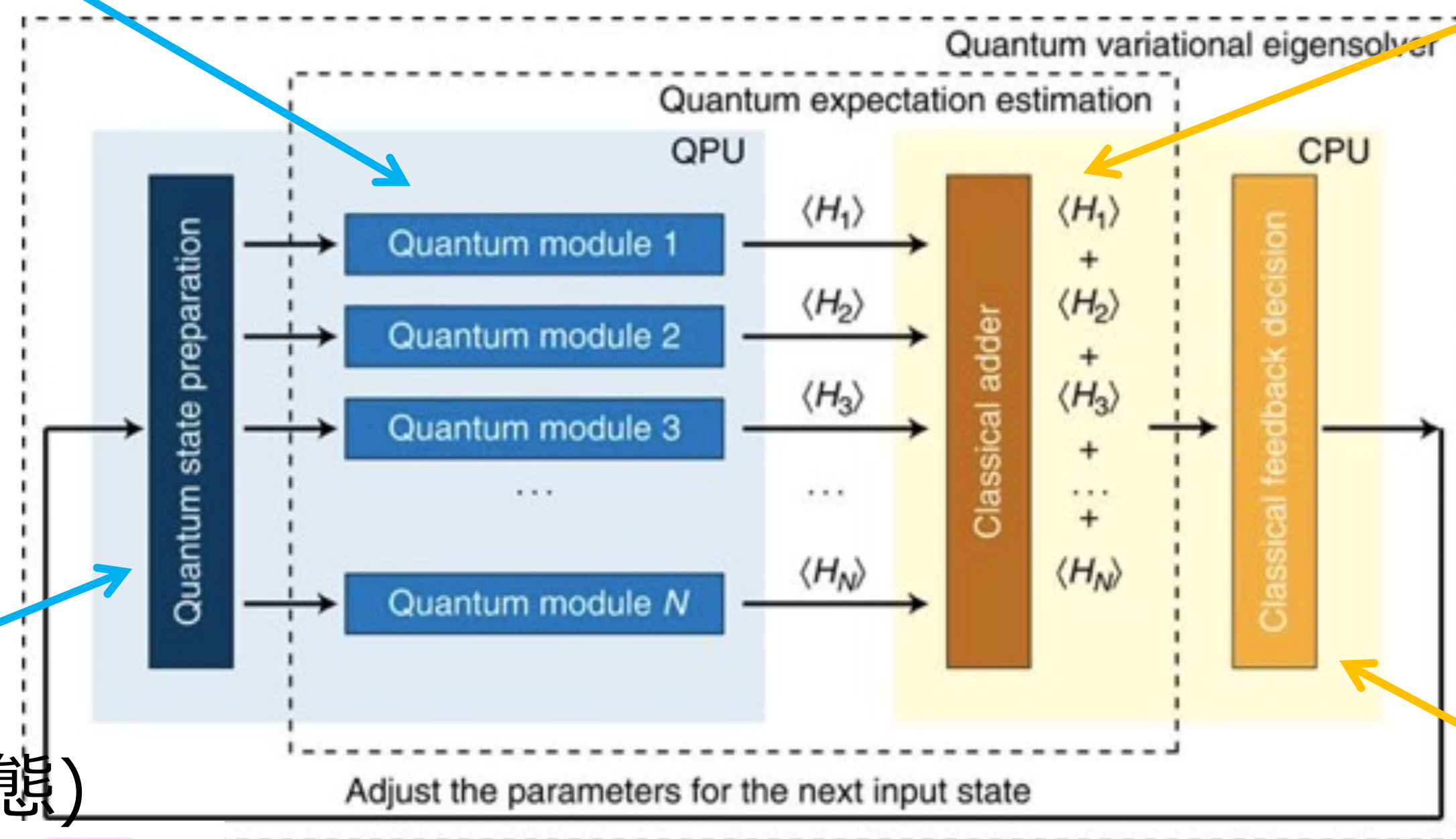


(1) 水素のエネルギー式 (ハミルトニアン)

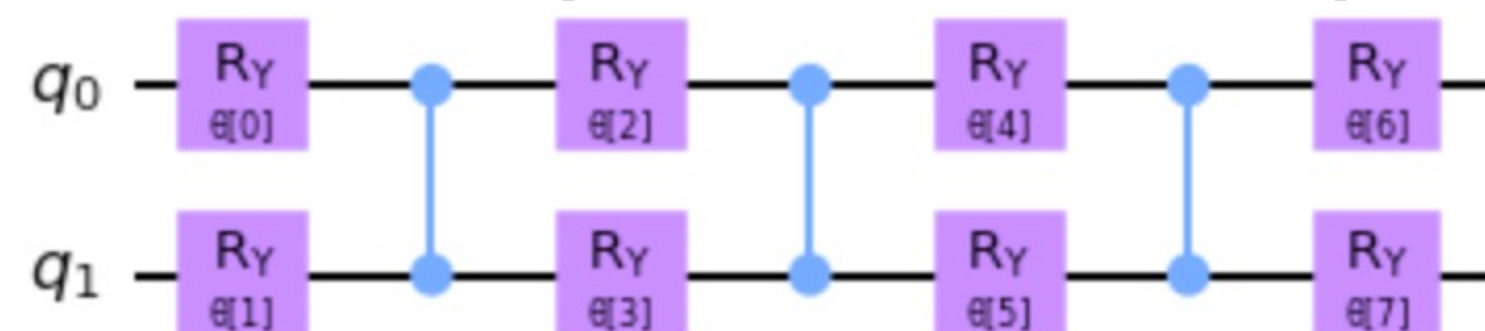
$$\begin{aligned} H2_{op} = & (-1.052373245772859 * I \wedge I) + \backslash \\ & (0.39793742484318045 * I \wedge Z) + \backslash \\ & (-0.39793742484318045 * Z \wedge I) + \backslash \\ & (-0.01128010425623538 * Z \wedge Z) + \backslash \\ & (0.18093119978423156 * X \wedge X) \end{aligned}$$

よく使う量子ゲートであるX演算やZ演算で表現されている。

(3) エネルギーの計算
(測定と合算)



(2) パラメーター付き
量子回路 (トライアル状態)

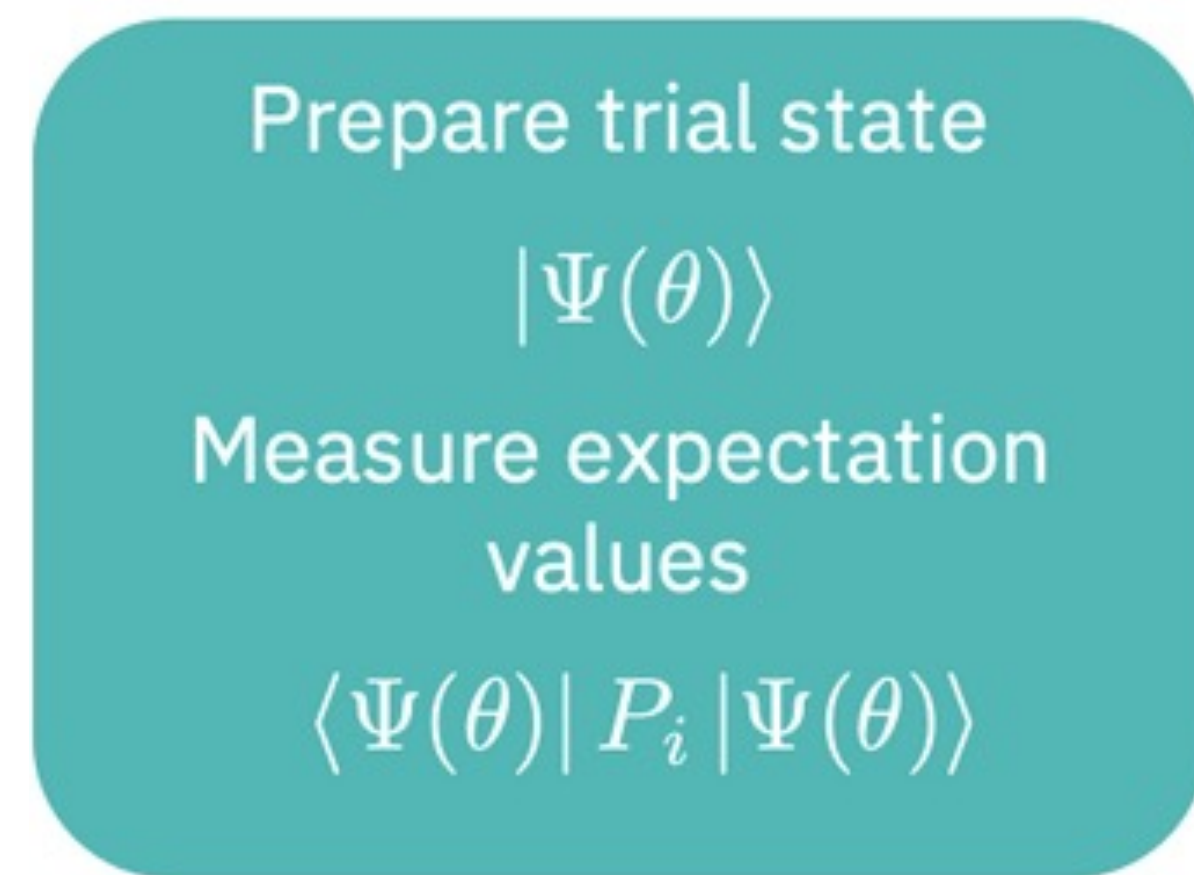


(4) 古典コンピュータで
最適化ルーチンを使って
パラメーター調整

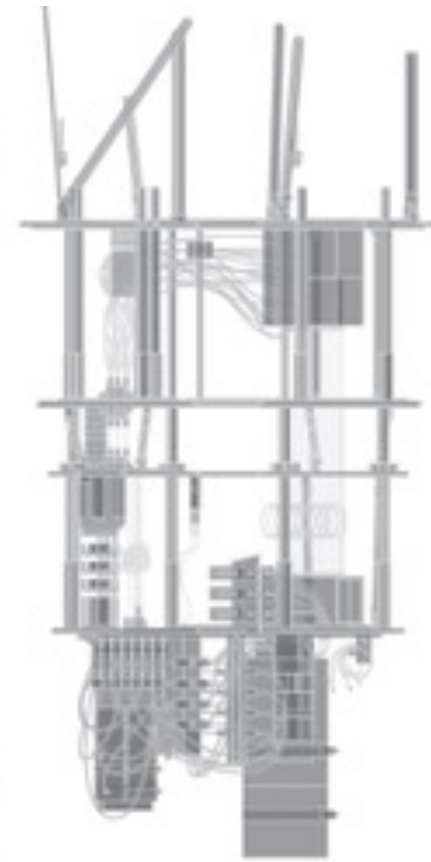
パラメーターを変化させ、最も低いエネルギーを求める

パラメーター付き量子計算

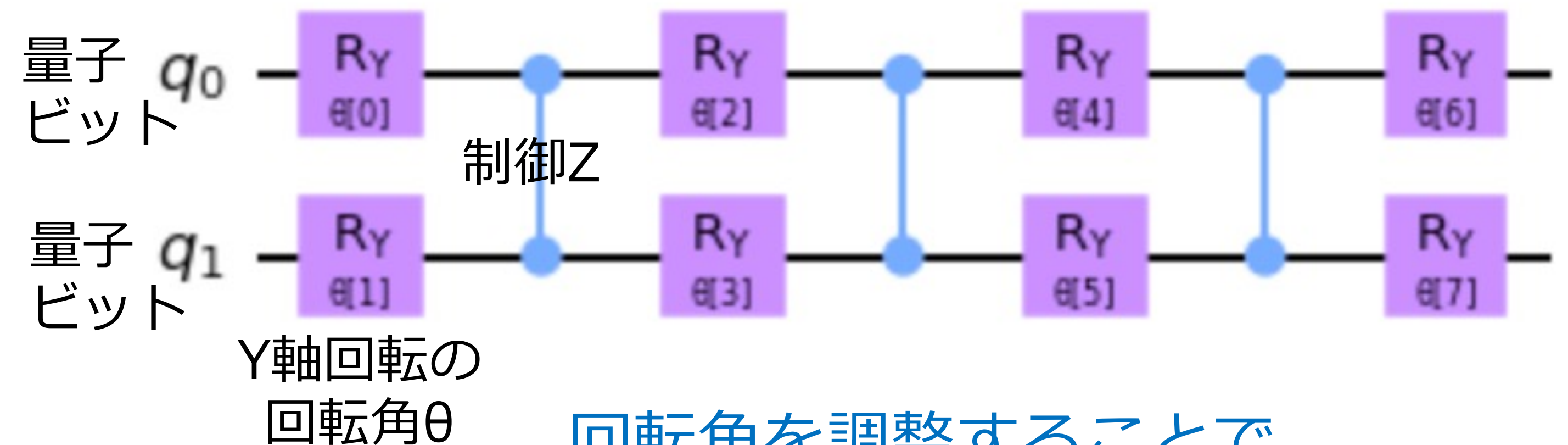
量子コンピューター



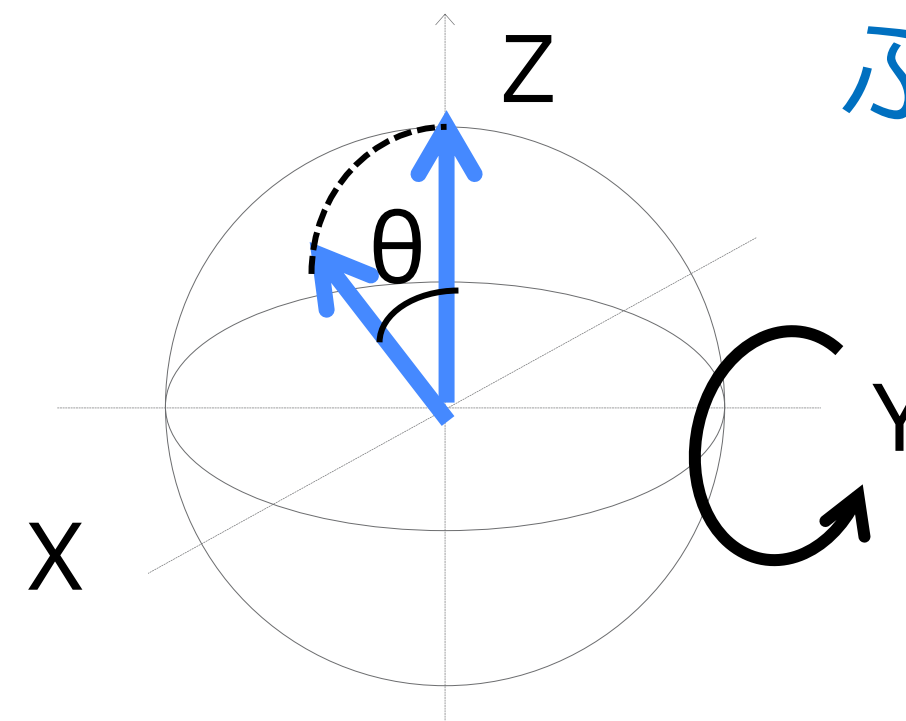
パラメーター付き量子回路で
コスト関数を表現



2量子ビットのパラメーター付き回路の例



回転角を調整することで
ふさわしい量子回路に調整していく

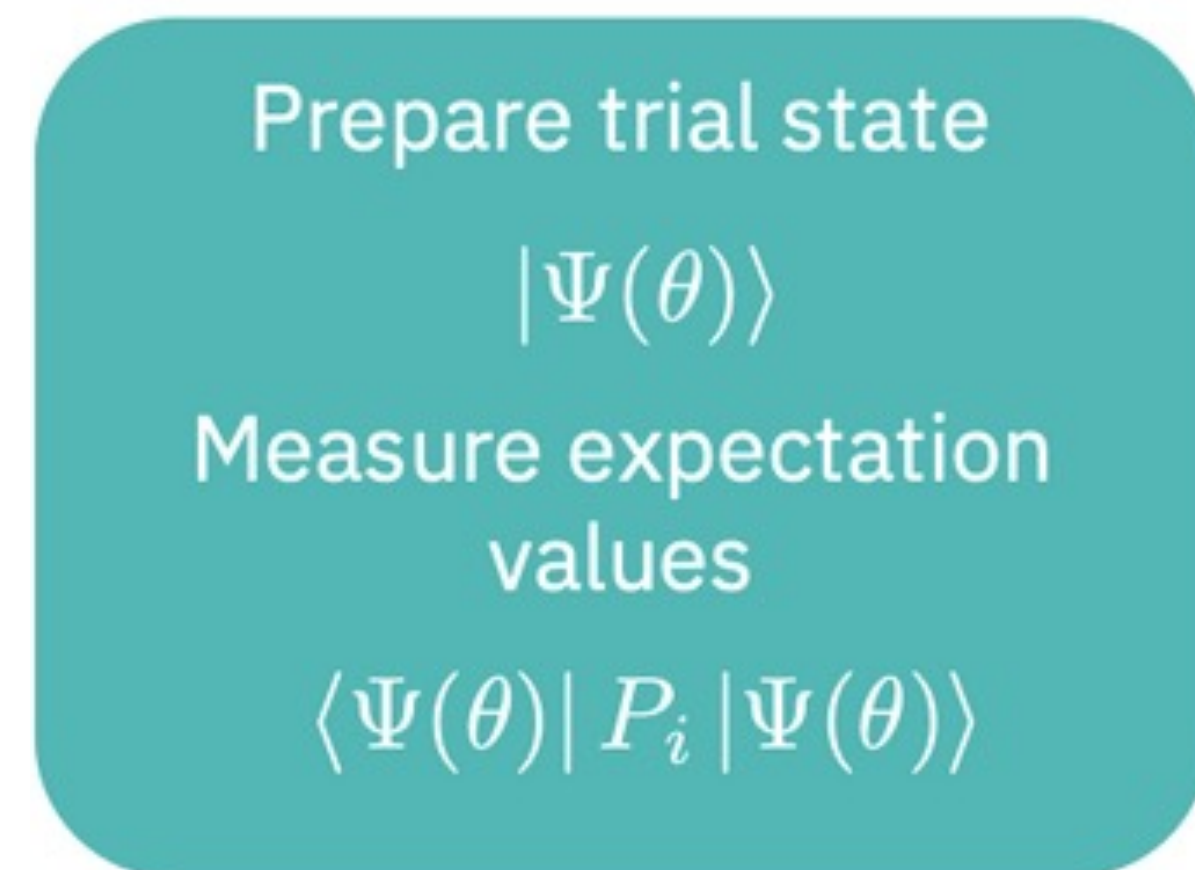


パラメーター付き量子回路で表すもの：
分子のエネルギー、最適化問題のコスト関数、など

変分量子固有値ソルバー (Variational Quantum Eigensolver, VQE)

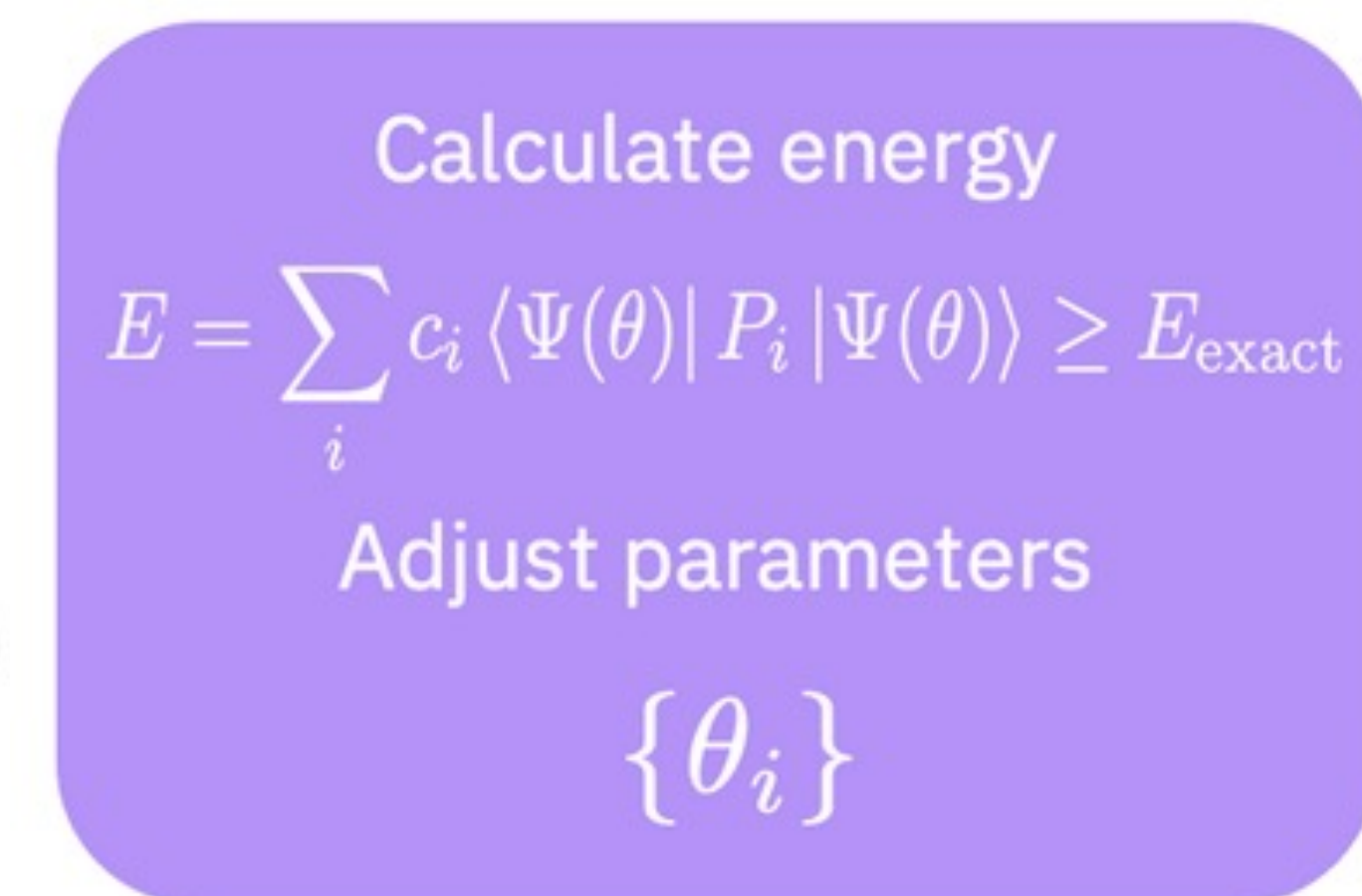
量子コンピューターの得意な計算と
古典コンピューターと組み合わせ、エラーを少なくするハイブリッド手法。

量子コンピューター

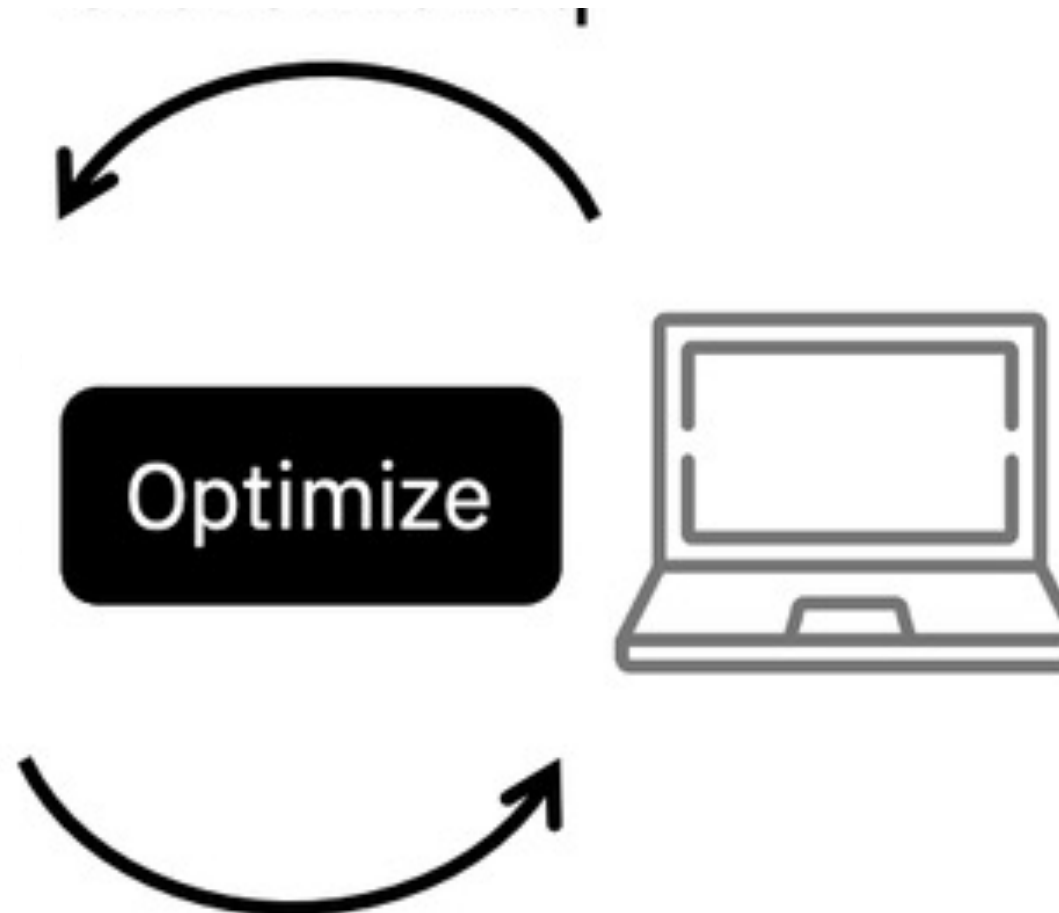


パラメーター付き量子回路で
コスト関数を表現

古典コンピューター



パラメーターの
最適化計算



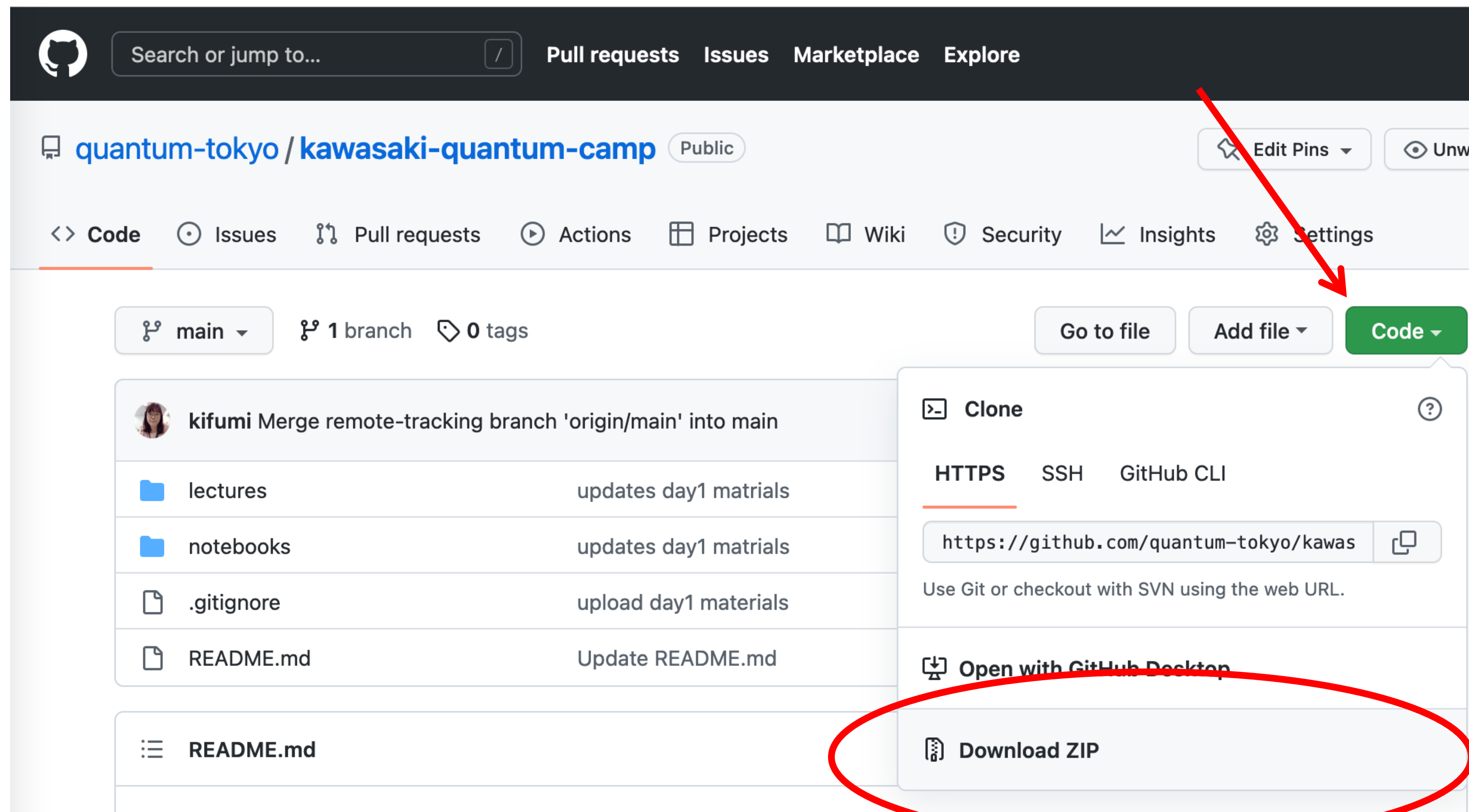
水素分子の基底エネルギーを求めるStep

- 1) 原子の種類、位置を指定して、必要な情報を取得。
- 2) 分子(のうちの電子)の運動のエネルギー式(ハミルトニアン)を作成。
- 3) エネルギー式を量子ゲートに変換。
- 4) トライアル状態 (パラメーター付き量子状態, Ansatz) をセット。
- 5) 量子計算の実行環境を設定。
- 6) VQEを実行し、最適なパラメーターを探し、エネルギーの近似解を求める。

ハンズオン ファイルのダウンロード

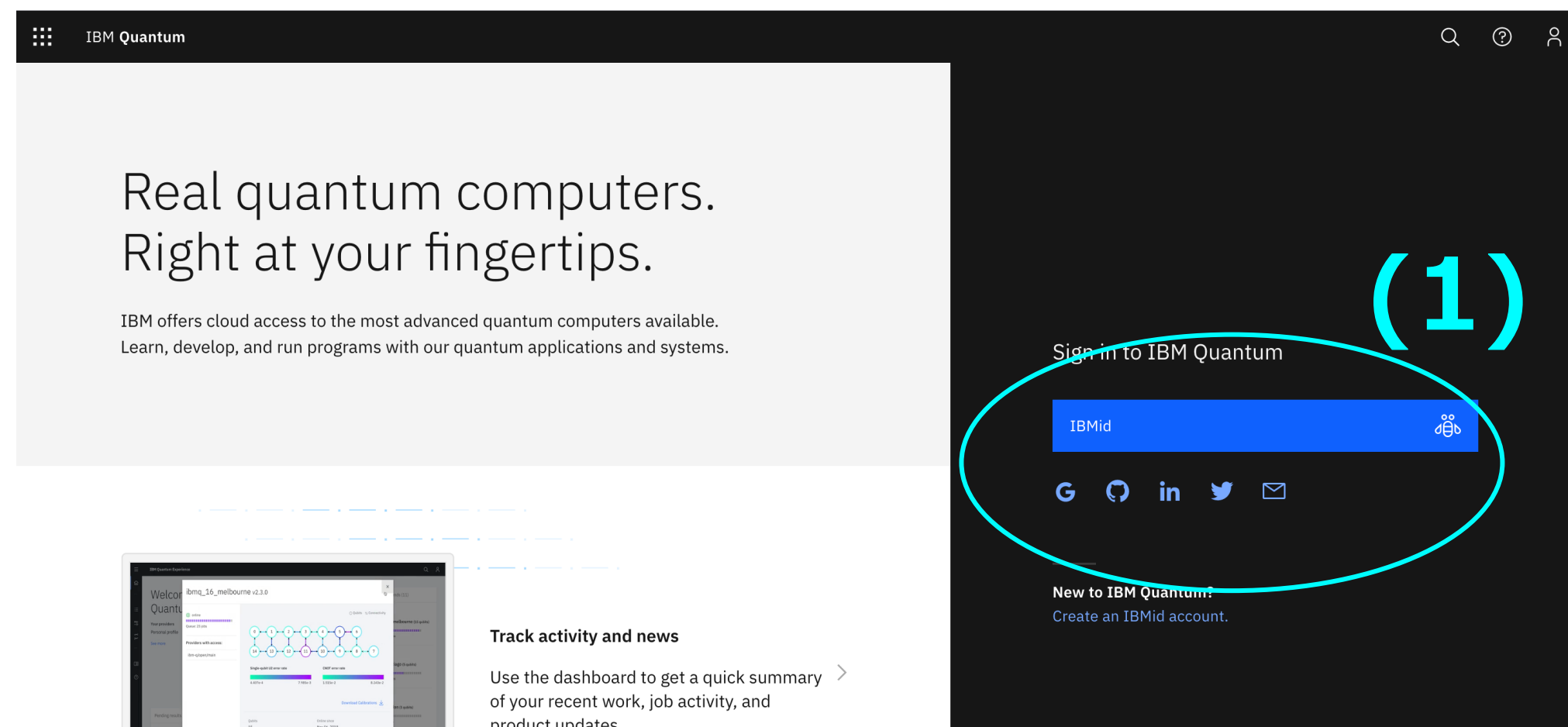
<https://github.com/quantum-tokyo/kawasaki-quantum-camp>

1. ハンズオンで使用するファイル(zipファイル)をダウンロードします。
2. ダウンロードしたzipファイルを解凍します。
3. 「day2」フォルダーの下のファイルを全てアップロードします。

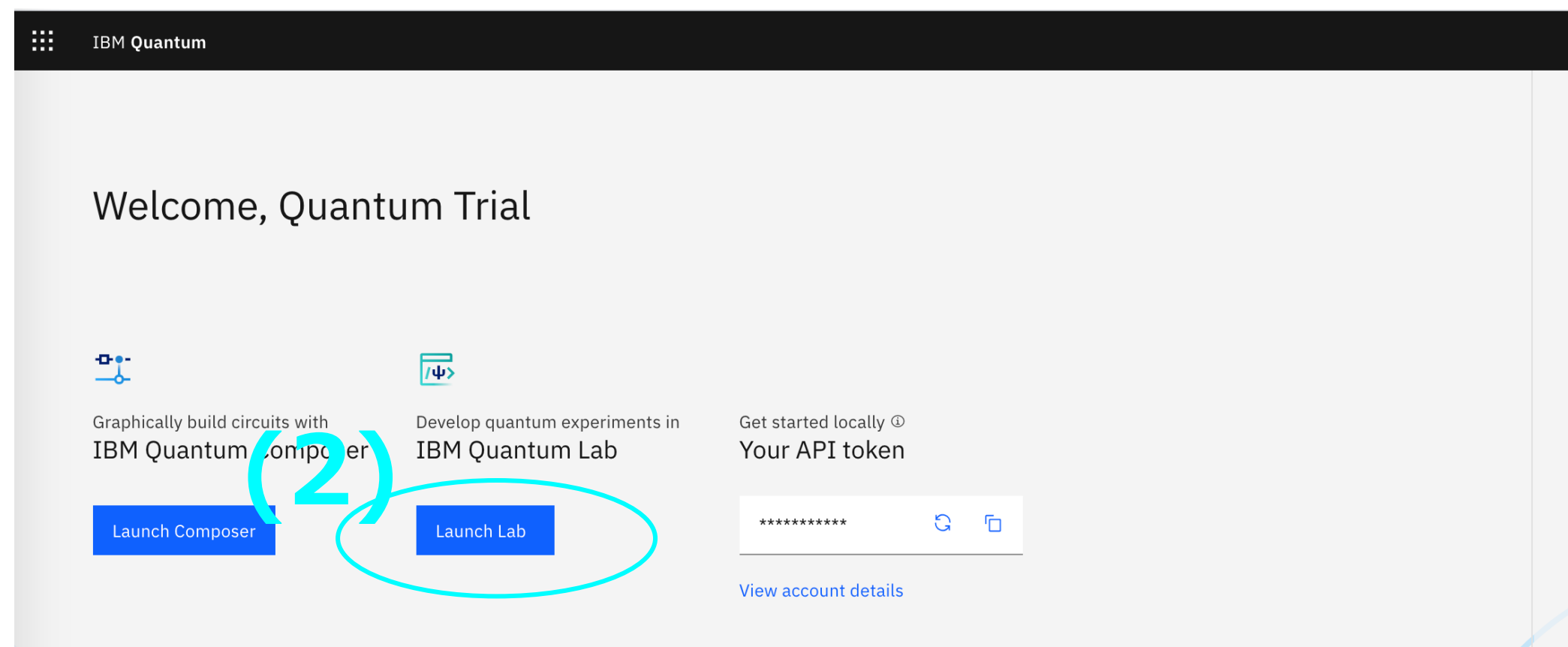


IBM Quantum Labでの実行準備

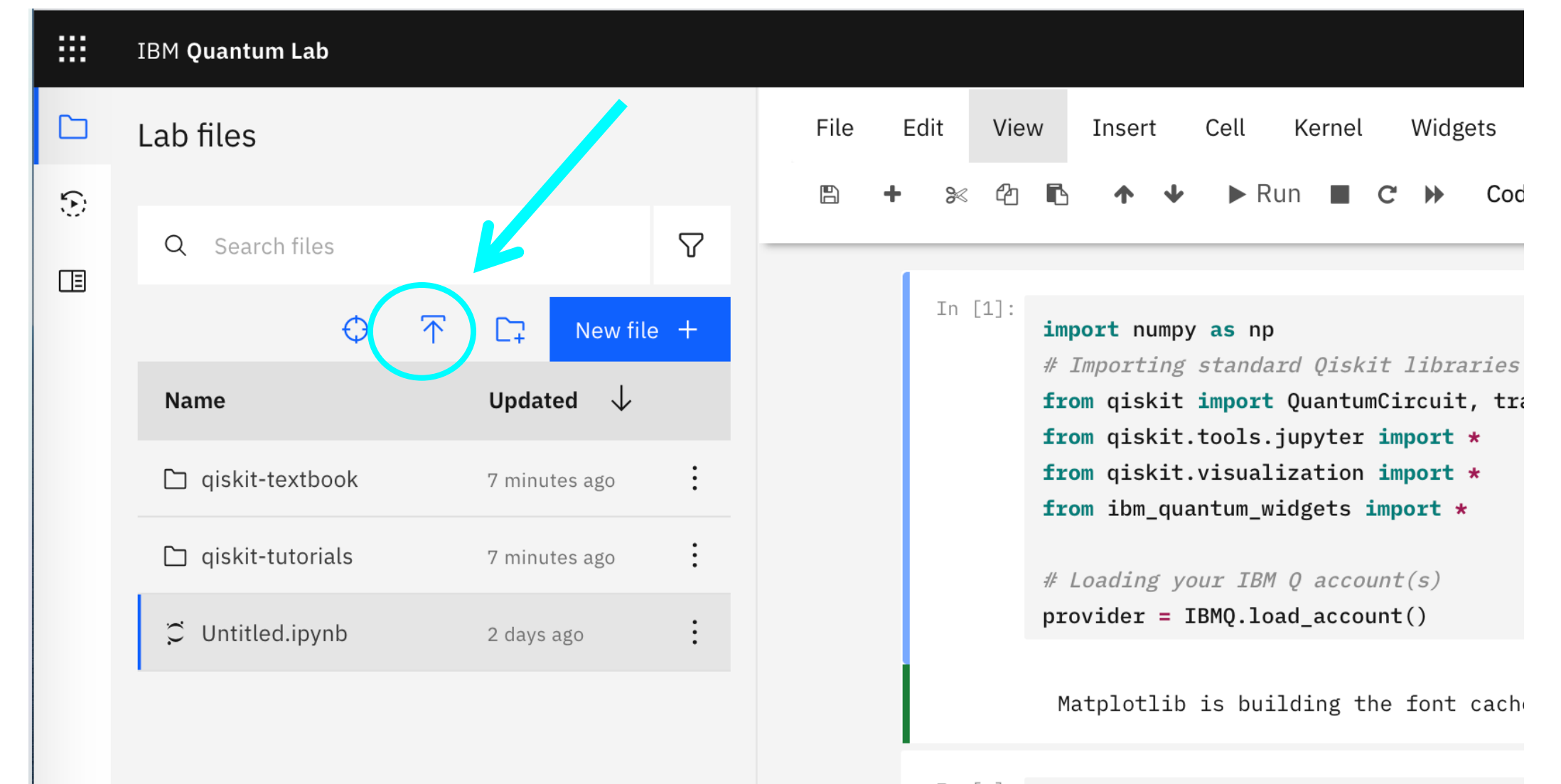
(1) IBM Quantumにログインします。
URL: <https://quantum-computing.ibm.com/>



(2) 青の右側「Launch Lab」をクリック。



(3) 左側 ↑ の「Upload file」から、ご自分のローカルに保存したハンズオンコンテンツ「day2」フォルダーの下の子ファイルを全てアップロードします。



(4) ファイル名「20220818_nature.ipynb」をダブルクリックして開きます。

HIVの新しい治療薬を設計するための量子化学シミュレーション

(Quantum Challenge Africa Lab3から)

- HIV（ヒト免疫不全ウイルス、Human Immunodeficiency Virus）は、人の免疫細胞に感染して破壊し、最終的に後天性免疫不全症候群（AIDS）を発症させるウイルス。
- ウイルスだけでは自己増殖ができないので、ウイルスの組み立てに必要なタンパク質を感染した細胞に作らせる。このとき、大きなタンパク質のままではウイルスが組み立てられない。
- HIVに特有の「**プロテアーゼ**」という酵素によって、そのタンパク質が適当な大きさに切断され、増殖する。
- **抗レトロウイルス薬**は、プロテアーゼに結合してブロックする薬剤です。

シミュレーションの対象となる分子

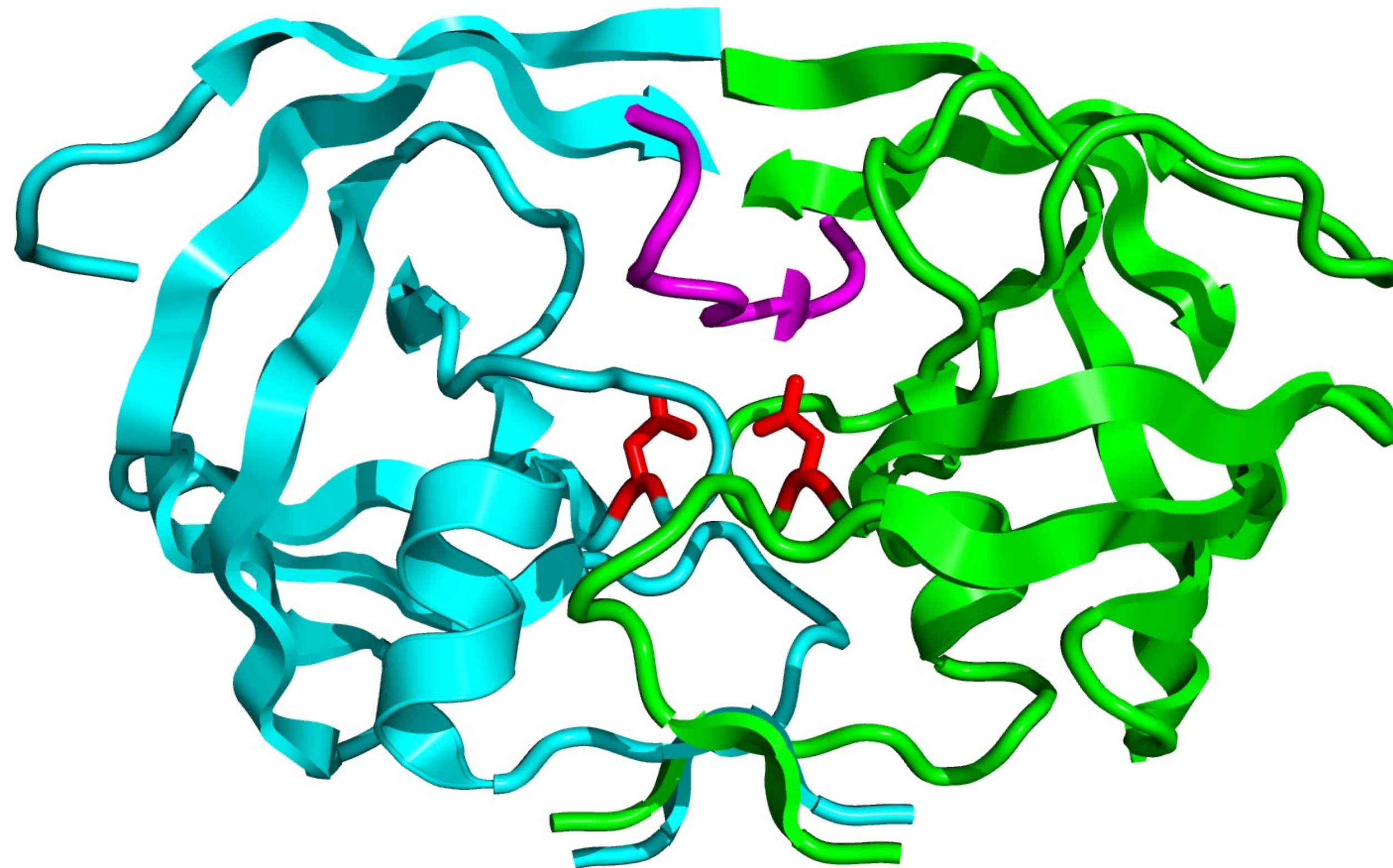
- **プロテアーゼ**（ウイルスタンパクをハサミでカットしてウイルスを増やす悪者分子）
- **抗レトロウイルス剤**（プロテアーゼにくっついてハサミの能力をブロックする薬）
- プロテアーゼが抗レトロウイルスによってブロックされると、ウイルスは自分自身のコピーを増やせなくなる。

課題）VQEを使って、抗レトロウイルス剤がプロテアーゼと結合するかどうか調べる
(結合した状態 = 全体の基底エネルギーが低い状態)

HIVチャレンジ：薬の効果を調べる

本物のプロテアーゼ（ハサミとなる悪者分子）

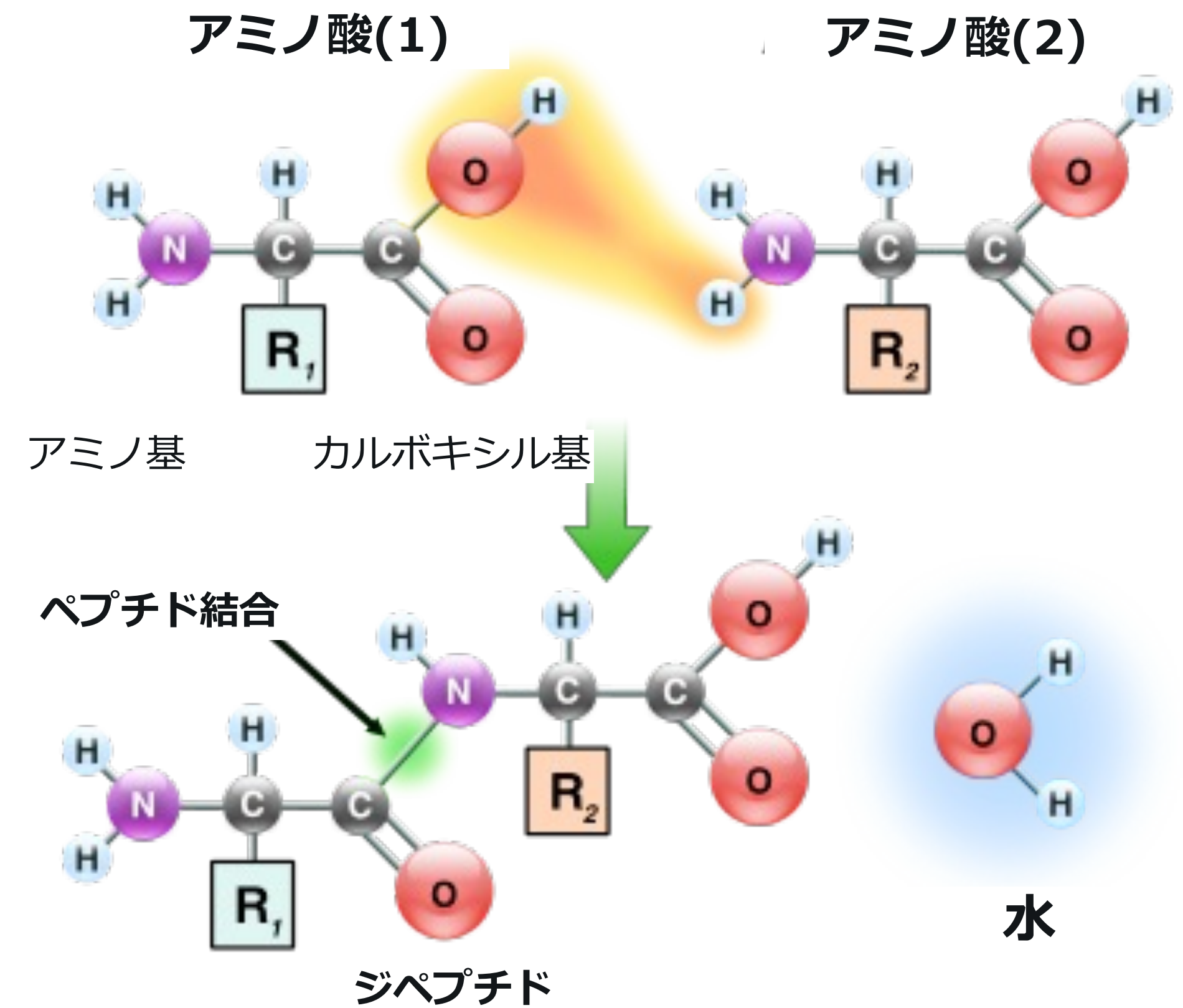
- 約100個のアミノ酸からなる2本のポリペプチド鎖で構成される
- 隣り合うアミノ酸同士はペプチド結合で結ばれている



HIV-1プロテアーゼ（二量体）
紫は切断対象のペプチド

ペプチド結合：

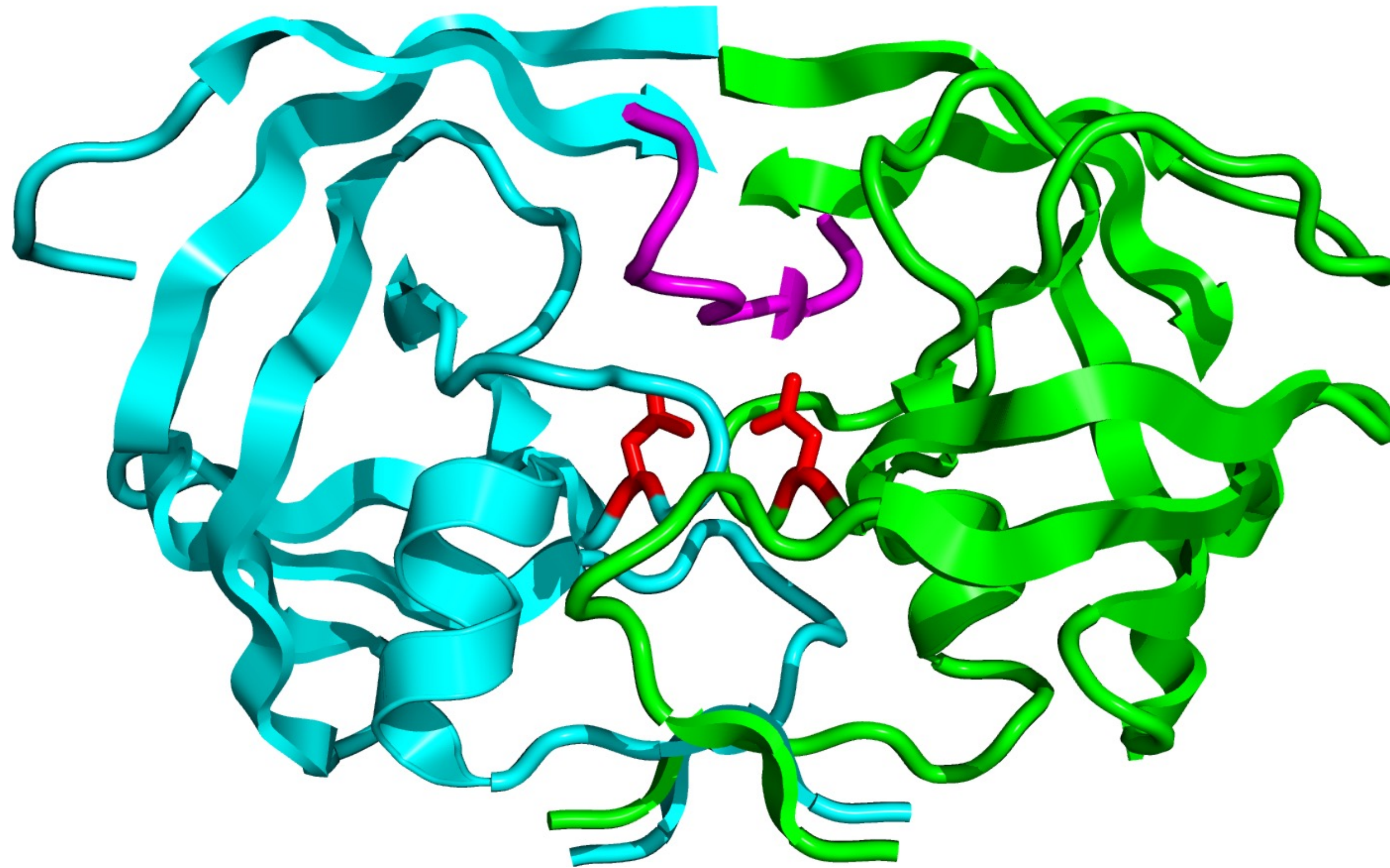
タンパク質は、多くのアミノ酸がペプチド結合を形成して作られる。アミノ酸の繋がり方がタンパク質の構造や性質を決定する。



HIVチャレンジ：薬の効果を調べる

本物のプロテアーゼ（ハサミとなる悪者分子）

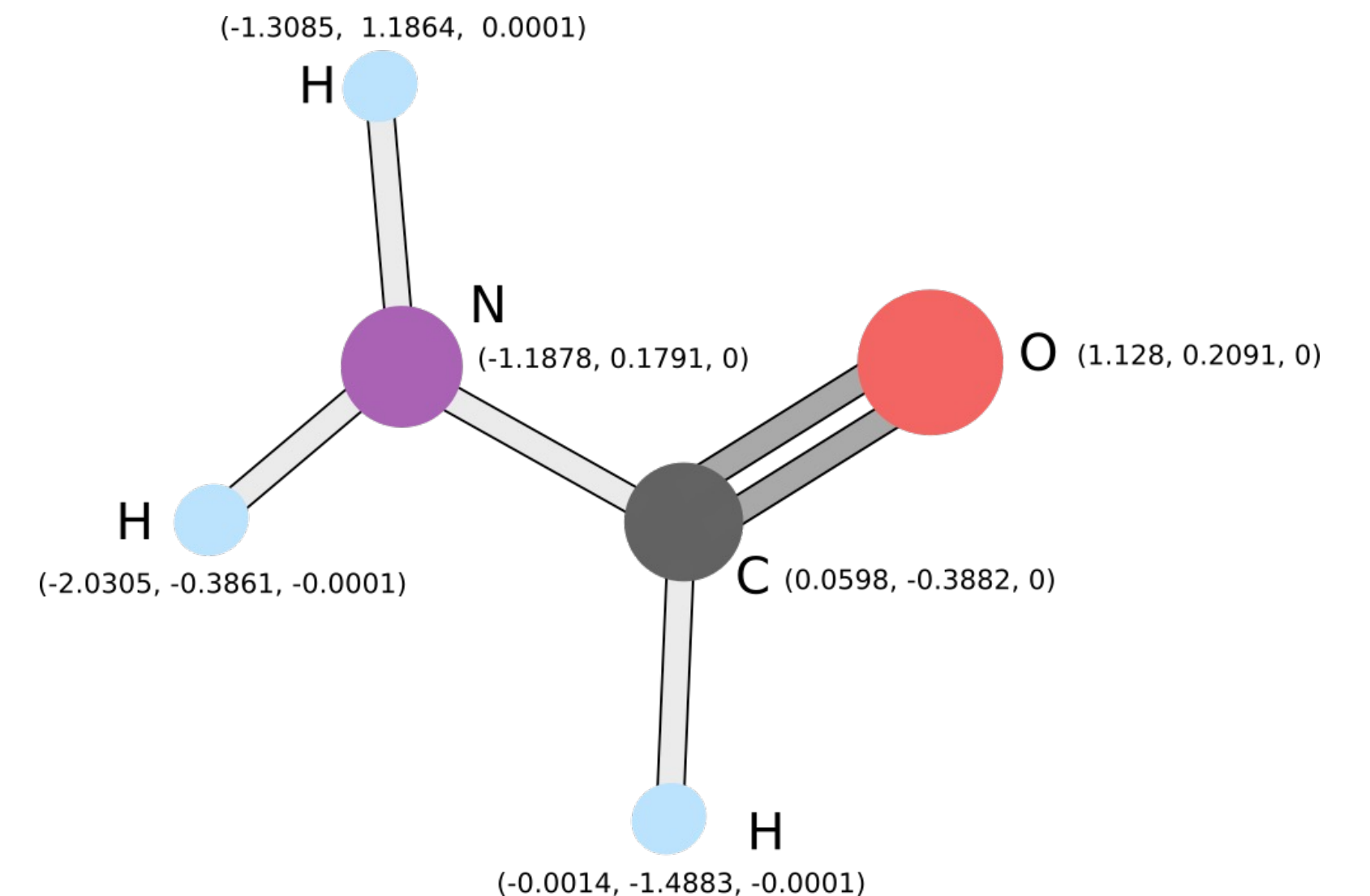
- 約100個のアミノ酸からなる2本のポリペプチド鎖で構成される
- 隣り合うアミノ酸同士はペプチド結合で結ばれている



HIV-1プロテアーゼ（二量体）
紫は切断対象のペプチド

プロテアーゼのトイモデル

- ペプチド結合のO=C-NにH原子を追加したHCONH₂（ホルムアミド）

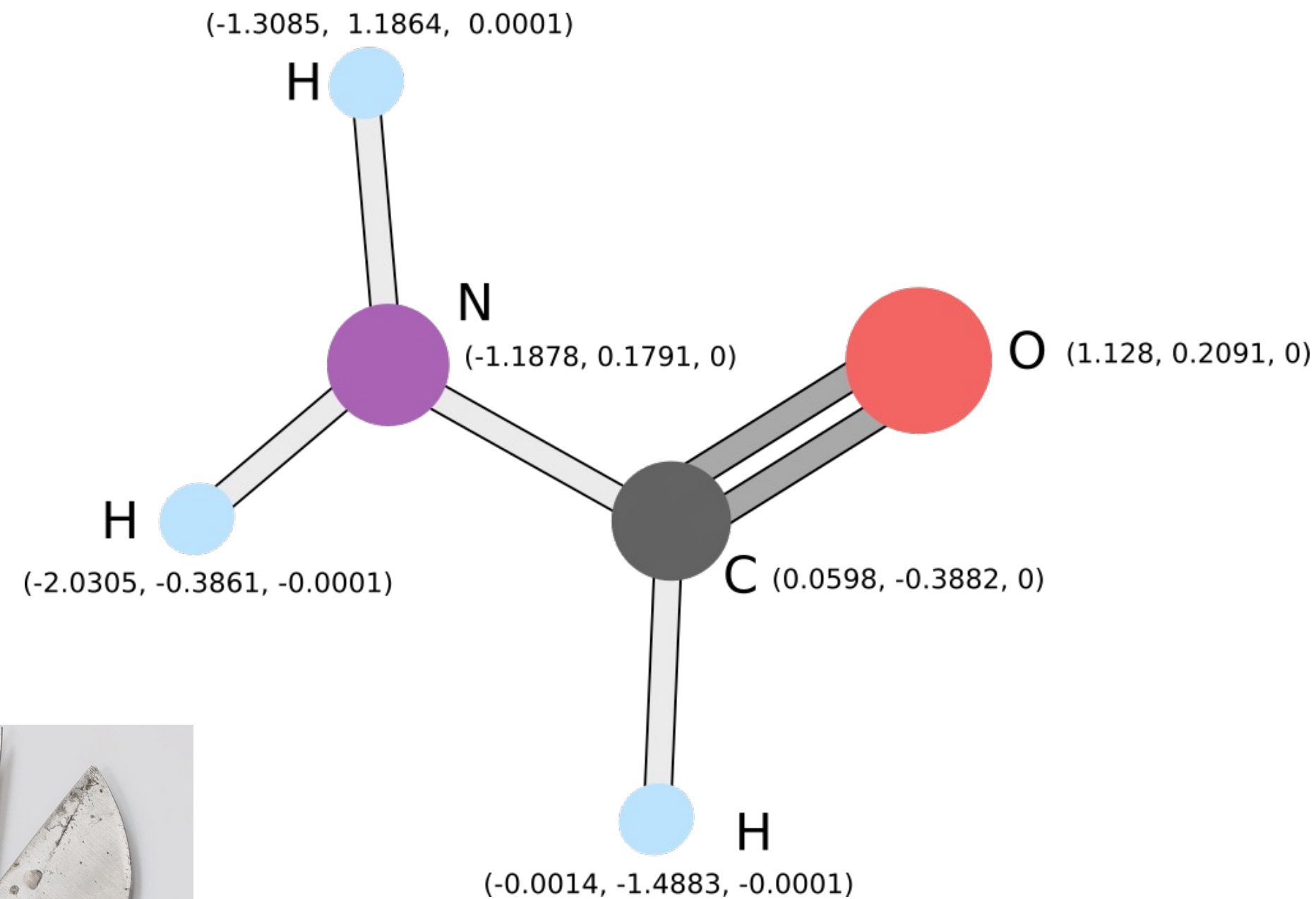


(座標はアメリカ国立医学図書館より)

HIVチャレンジ：薬の効果を調べる

プロテアーゼ（ハサミとなる悪者分子）のトイモデル

- ペプチド結合の $\text{O}=\text{C}-\text{N}$ にH原子を追加した HCONH_2 （ホルムアミド）



抗レトロウイルス（薬）のトイモデル

- プロテアーゼと結合して、その切断機構を阻害する分子。
- 1個の炭素原子(C)を抗レトロウイルス分子の代用とする。



HIVチャレンジ：薬の効果を調べる

プロテアーゼは以下のようにタンパク質と結合して、ペプチド結合を切断します。

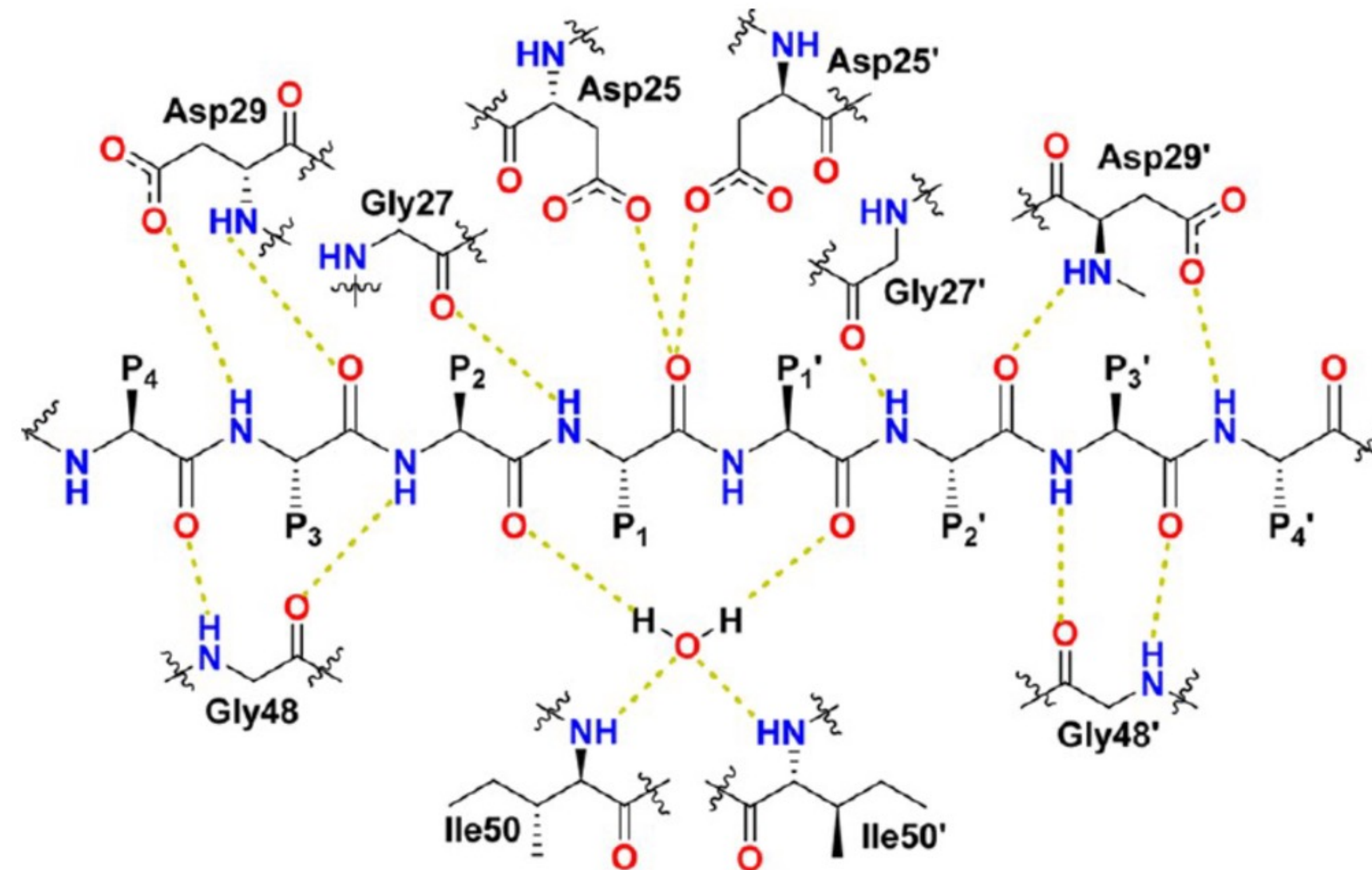
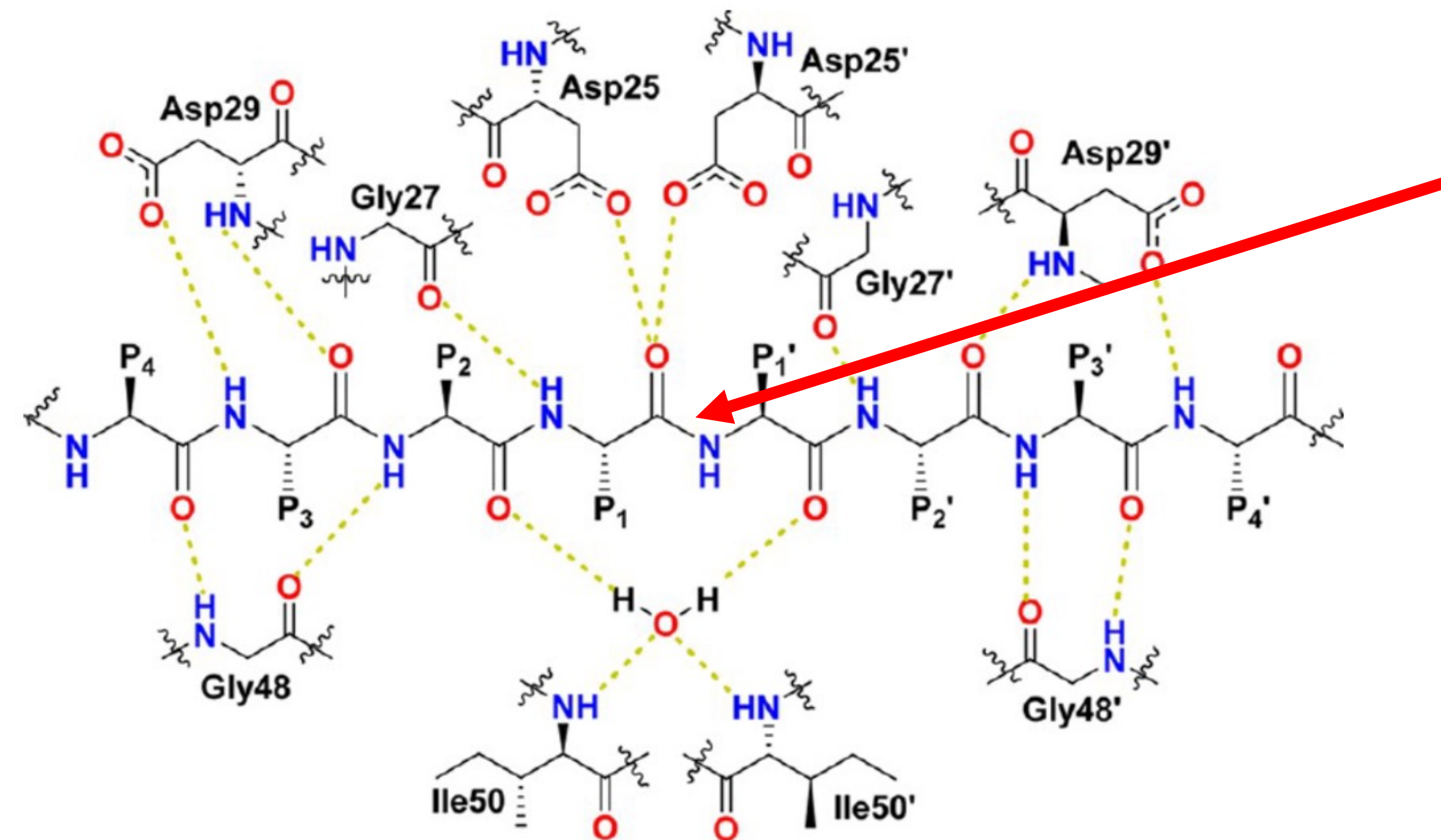


Figure 1. Conserved binding mode of peptides in the HIV protease active site. Hydrogen bonds are shown as yellow dashed lines.

出典：J. Med. Chem. 2016, 59, 11, 5172–5208

HIVチャレンジ：薬の効果を調べる

プロテアーゼは以下のようにタンパク質と結合して、ペプチド結合を切断します。



切断されるペプチド結合

Figure 1. Conserved binding mode of peptides in the HIV protease active site. Hydrogen bonds are shown as yellow dashed lines.

出典：J. Med. Chem. 2016, 59, 11, 5172–5208

HIVチャレンジ：薬の効果を調べる

抗レトロウイルス剤は切断されるペプチド結合を別の部位に変えることで、プロテアーゼの作用を阻害します。

HIVの治療に使われるダルナビルの構造式

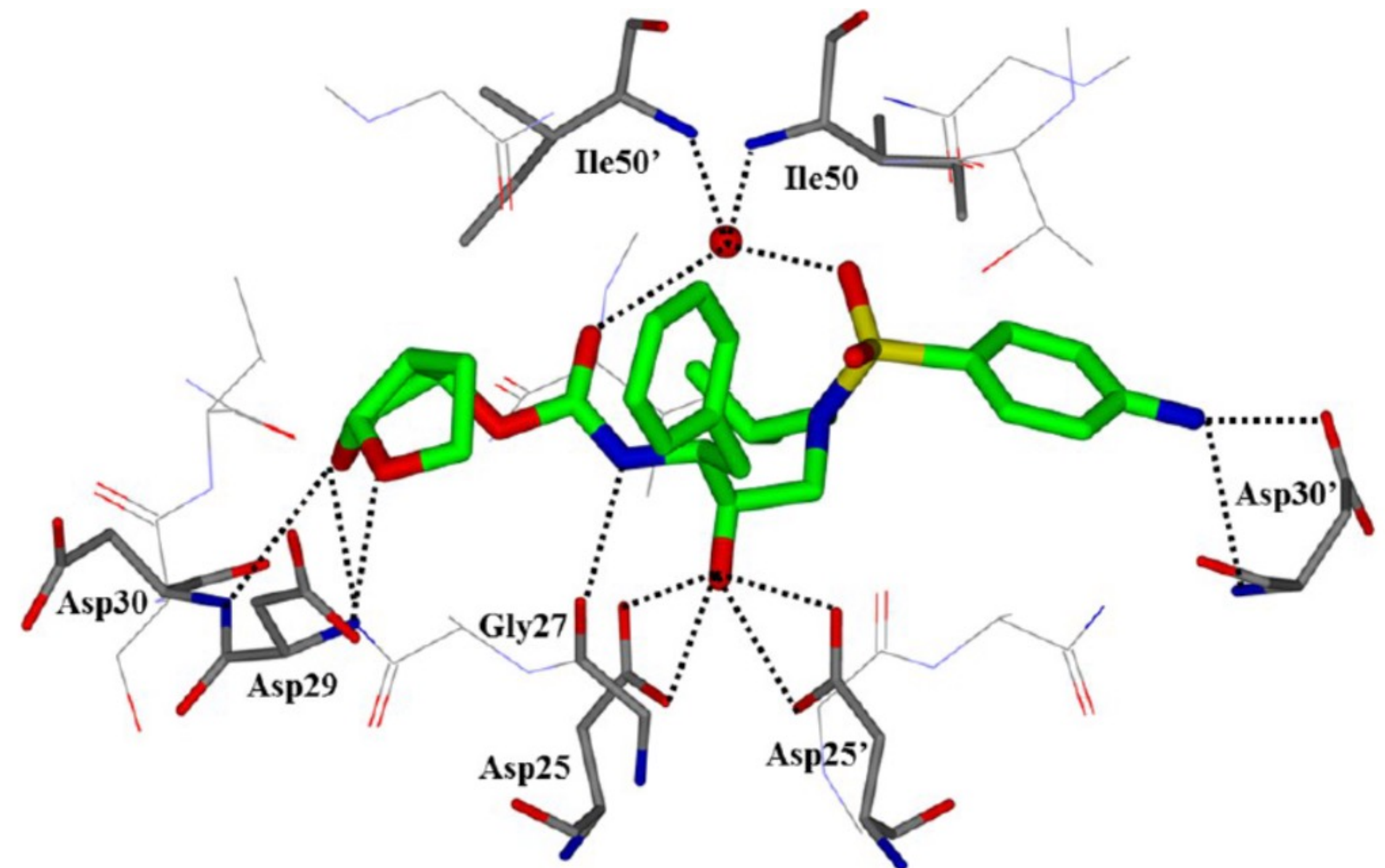
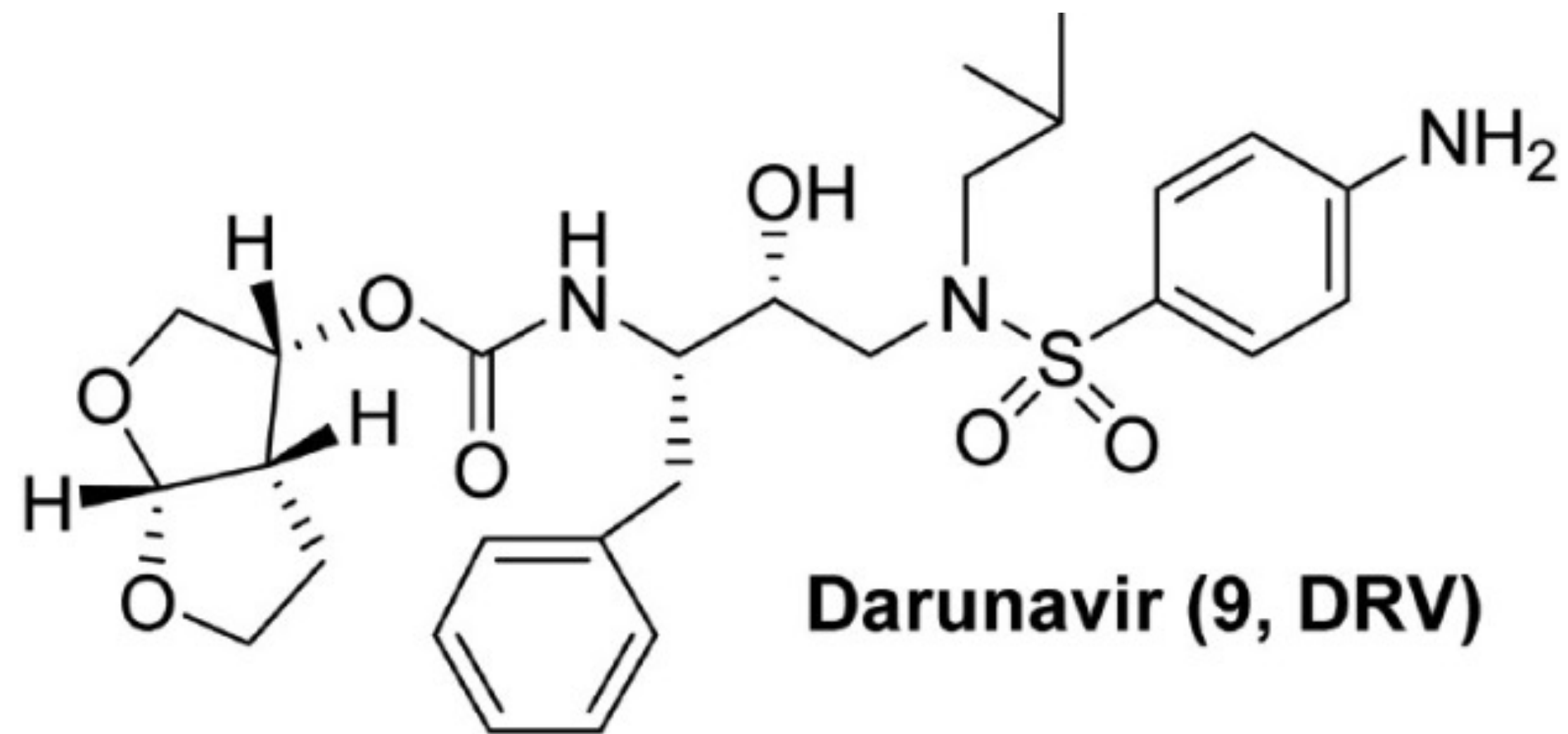
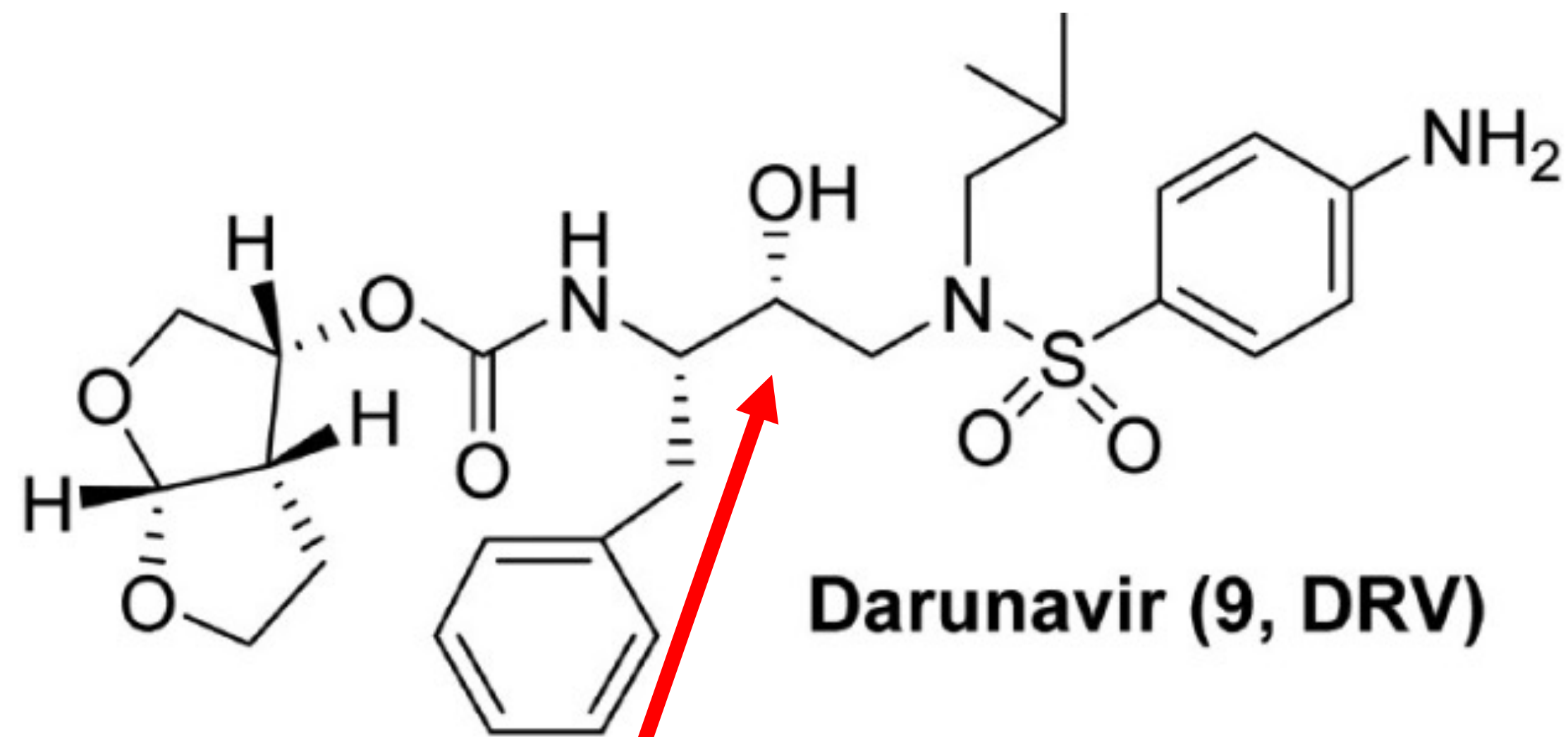


Figure 6. X-ray crystal structure of darunavir-bound HIV protease (PDB entry 2IEN).

HIVチャレンジ：薬の効果を調べる

抗レトロウイルス剤は切断されるペプチド結合を別の部位に変えることで、プロテアーゼの作用を阻害します。

HIVの治療に使われるダルナビルの構造式



Darunavir (9, DRV)

真ん中にペプチド結合がない
ことに注目

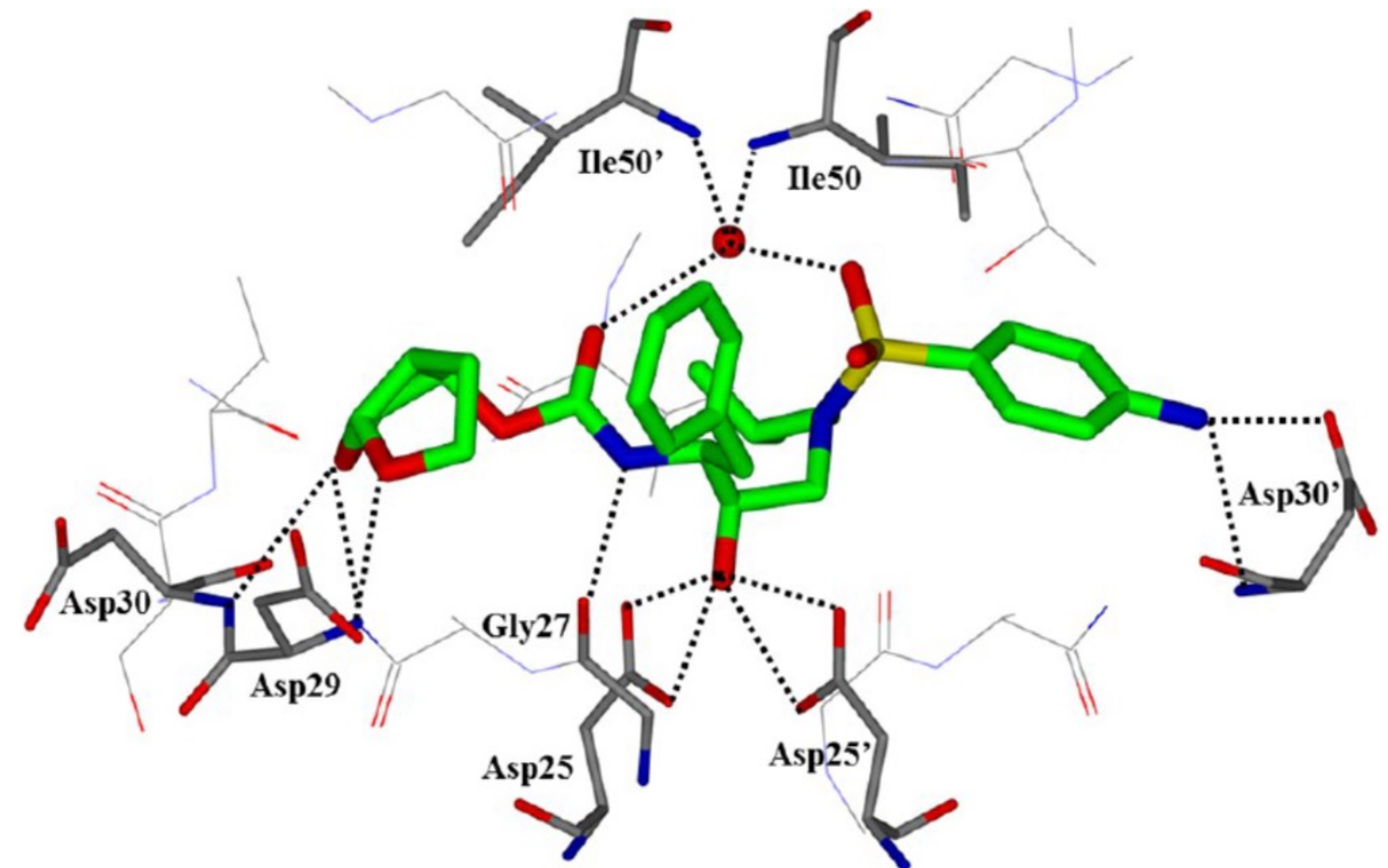
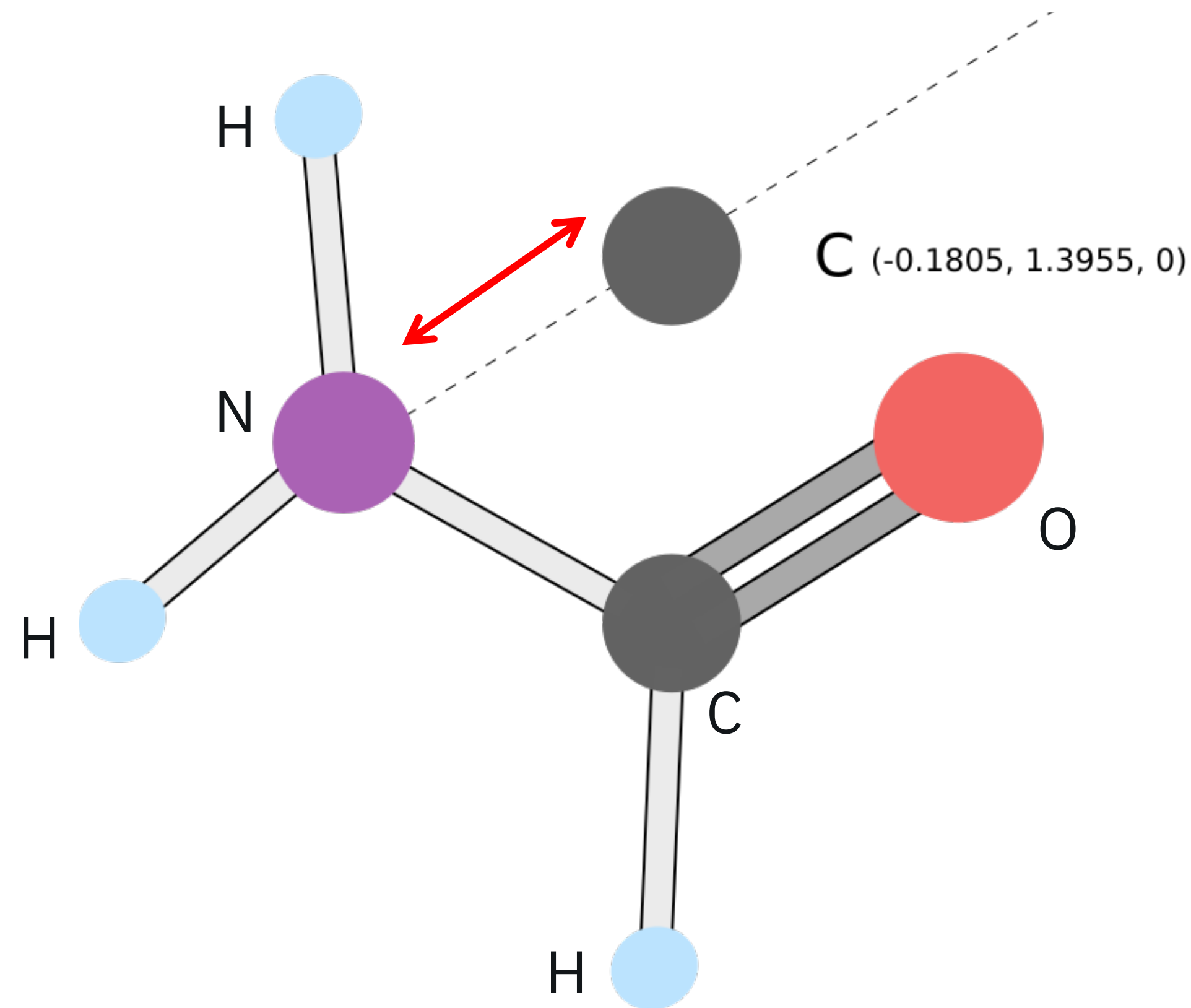


Figure 6. X-ray crystal structure of darunavir-bound HIV protease (PDB entry 2IEN).

HIVチャレンジ：薬の効果を調べる

抗レトロウイルス剤（薬）が、プロテアーゼ（ハサミとなる悪者分子）の「刃」の間に窒素原子（N）に接近し、それが「刺さった」となれば成功とみなし、HIVの複製活動を妨害することに成功したことになります。



課題）VQEを使って、抗レトロウイルス剤がプロテアーゼと結合するかどうか調べる
（結合した状態＝全体の基底エネルギーが低い状態）