

受付 ID	16a52
分野	生命

計算科学シミュレーションによる生体システムの理論的解明

Elucidations of the biomolecular systems by using computational science approaches

庄司光男

筑波大学計算科学研究センター

1. 研究目的

重要な生体分子(蛋白質、核酸)の化学反応機構と基質認識機構について、大規模数値シミュレーションにより分子・電子状態レベルで詳細に理論解明する。そのためには現実系に近いモデルで分子動力学計算(MD)と量子力学計算(QM)を実施する必要であるため、HA-PACS と COMA の計算能力をフルに活用する。それにより計算科学的進展により生命科学分野を進展させ、生体内分子の本質解明を行う。具体的には以下の3つの重要な生体分子と次世代プログラム開発に焦点をあてて研究を実施する。

- (1) 光合成酸素発生中心(PSII-OEC)における化学反応機構とプロトン移動過程の理論解明
- (2) ニトリルヒドラターゼ(NHase)の反応機構解明
- (3) 星間分子雲でのアミノ酸生成の理論解明(宇宙生命)
- (4) 第一原理計算プログラム(OpenFMO)の開発と応用計算

高精度量子古典混合計算(QM/MM)や長時間古典分子動力学計算による自由エネルギー解析を実施することで、これまでのスパコン利用で蓄積してきたノウハウを活用し、早期に理論解明する。プログラム開発では巨大生体分子系計算に適したフラグメント分子軌道法のプログラム(OpenFMO)について、GPU と MIC 対応を進め、実行速度・並列化効率を改善する。

2. 研究成果の内容

生体分子の理論解析(1-3)については QM/MM 法を用いて反応機構解析を実施した[1-7]。より具体的には課題(1)については PSII-OEC における最初の化学反応過程 S2→S3 に主に理論的研究を進展させた[3-5]。近年のフェムト秒自由電子レーザー XFEL の進展により、S3 状態構造を取る事ができるようになった。作成条件や結晶の質により、低分解能であったり、安定でない構造が得られたりしているのが現状である。特に水分子が挿入するかで反応過程は大きく変わる。研究開始当初は S3 構造が不明であったため、両可能性について理論的に検討した。まず、水が挿入されない場合では可能なスピン状態解析を行い、S3 状態後の酸素酸素(OO)結合形成時での反応性の検討を行った。水分子が挿入する場合については、S3 状態で OO 結合形成を行う場合と、S4 状態になってから OO 結合を形成する場合についてそれぞれの機構を検討した。S3 状態でとりうる可能な中間体の構造と相対安定性について網羅的に理論解析をおこなった。

S2→S3 に続く S3→S4 反応に関しても既に理論研究を進展させており、様々な OO 結合形成経路(プロトン移動経路、プロトン化状態、OO 結合形成機構)について理論検討を行った。酸素放出経路についても理論計算を完了しており、現在論文投稿中である。酸素発生機構は多くの仮定の上に組み立てられており、まだ多くの検討すべき状況が残されている。そのため、結晶構造、EXAFS、分光実験結果と整合性を吟味しながら、全ての可能性を検討していく事が重要である。例えば酸素結合過程に関してはラジカルカップリング機構とは異なり、非断熱電子移動によって OO 結合が形成される可能性について指摘した。

課題(2)については NHase の環状中間体生成以降の反応機構を QM/MM 法で明らかにした(栢沼助教)[7]。課題(3)についてはアミノ酸生成機構を量子化学計算手法で素反応過程を探索し、非ラジカル機構、ラジカル機構、水分子の効果について中間体構造の相対安定性、反応障壁、生成可能性について検討した。現在論文投稿中である。反応が難しい素反応は酵素反応と対応づけられて、大変興味深い[1,2,7]。

課題(4)のプログラム開発については DFT ルーチンの組み込みを行った(鬼頭研究員)。実計算でもっとも良く利用される密度汎関数計算(B3LYP)部分のルーチンを openFMO に組み入れた。並列環境でのベンチマークテストを行い、CPU 利用での並列化実行がスケーリングする事を確認した。また、エネルギーや電荷が正しく計算できるための修正を行った。

3. 学際共同利用として実施した意義

生体システムは特定の生体分子(タンパク質、核酸)によって高度に制御されており、安定性、普遍性、効率の観点において驚異的に優れている。そのため、生体分子の機能発現機構を解明することは生命現象の動作原理を解明することのみならず、化学合成や創薬、医療等の応用分野にも極めて重要であり、多くの分野と密接に関わっている。現在、生物学ではX線により多くの立体構造が解明されてきているが、反応機構や動作原理については十分な解明ができていない。一方、分子シミュレーションは正確に分子レベルの物性、構造、動的挙動を解析することができ、実験からでは明らかにする事が難しい多くの有益な情報を明らかにする事が可能であり、反応機構や動作原理解明に極めて役に立つ。そのため、最先端の生命分野の研究では実験と理論の両アプローチを行う事が極めて重要である。しかしながら生体分子システムは多自由度複雑系であり、理論解析には膨大な計算量が必要である。そのため、HA-PACS や COMA のような超並列計算機をフルに活用する事が極めて重要である。分子動力学計算法(MD)では HA-PACS と TCA の GPU 利用により効率的に演算加速を利用して研究を進展させる。一方、量子力学計算(QM)はプログラムが非常に複雑であり、GPU 利用や MIC 対応をすぐ行う事が難しい。我々は GPU と MIC 対応のプログラム開発を行ってきているが、日進月歩の最先端研究領域では COMA の CPU 利用のみでも実施していくことが研究戦略上極めて重要である。GPU 利用が可能な HA-PACS と CPU 利用が可能な COMA は他の大型計算機では利用できない優れた計算機構成であり、積極的に利用して、生命科学分野を劇的に進展させる。

4. 今後の展望

課題(1)(PSII-OEC)についてはS3状態のプロトン化状態、S3→S4→S0反応機構、S0状態について網羅的に理論研究を進める。理論計算で主に利用されているDFT計算では汎関数によって中間体の相対エネルギーは大きく変化してしまう。そのため、電子相関を正確に記述した方法(DMRG, QMC)を併用することで、エネルギーを校正しながら相対安定性を吟味する。また、活性中心のコンフォメーション自由度を取り込んだ、自由エネルギーでの議論を行えるように、計算プログラムを整備している。それにより、これまでの膨大な実験結果とより対応させることが可能となり、PSIIの酸素発生機構が急速に明確になると期待される。

課題(4)についてはOak-Forest PACSでのチューニングを行い、実計算への応用を実施する。

5. 成果発表

(1)学術論文

- [1] Y.Ujiie, W.Tanaka, K.Hanaoka, R.Harada, M.Kayanuma, M.Shoji, T.Murakawa, T.Ishida, Y.Shigeta, H.Hayashi, Molecular Mechanism of the Reaction Specificity in Threonine Synthase: Importance of the Substrate Conformations, *The Journal of Physical Chemistry B*, accepted 2017.
- [2] Y.Abe, M.Shoji, Y.Nishiya, H.Aiba, T.Kishimoto, K.Kitaura, Reaction mechanism of sarcosine oxidase elucidated using FMO and QM/MM methods, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19, 9811-9822 (2017), DOI: 10.1039/C6CP08172J.
- [3] T. Kawakami, S. Sano, T. Saito, S. Sharma, M. Shoji, S. Yamada, Y. Takano, S. Yamanaka, M. Okumura, T. Nakajima, K. Yamaguchi, "UNO DMRG CASCI calculations of effective exchange integrals for m-phenylene-bis-methylene spin clusters", *Molecular Physics*, accepted 2017, DOI://10.1080/00268976.2017.1301586.
- [4] M. Shoji, H. Isobe, T. Nakajima, Y. Shigeta, M. Suga, F. Akita, J-R. Shen, K. Yamaguchi, "Large-scale QM/MM calculations of the CaMn4O5 cluster in the S3 state of the oxygen evolving complex of photosystem II. Comparison between water-inserted and no water-inserted structures", *Faraday Discussions*, 2017, advance article, 10.1039/C6FD00230G.
- [5] M. Shoji, H. Isobe, T. Nakajima, K. Yamaguchi, Large-scale QM/MM calculations of the CaMn4O5 cluster in the oxygen-evolving complex of photosystem II: comparisons with EXAFS structures, *Chem. Phys. Lett.*, 658, 354-363 (2016), DOI:10.1016/j.cplett.2016.06.067
- [6] W. Tanaka, M. Shoji, F. Tomoike, Y. Ujiie, K. Hanaoka, R. Harada, M. Kayanuma, K. Kamiya, T. Ishida, R. Masui, S. Kuramitsu, Y. Shigeta, Molecular Mechanisms of Substrate Specificities of Uridine-Cytidine Kinase, *Biophysics and Physicobiology*, 13, 77-84 (2016), DOI:10.2142/biophysico.13.0_77

- [7] M. Kayanuma, M. Shoji, M. Yohda, M. Odaka, Y. Shigeta, Catalytic Mechanism of Nitrile Hydratase Subsequent to Cyclic Intermediate Formation: A QM/MM Study, *J. Phys. Chem. B* 123 (13), 3259-3266 (2016), DOI: 10.1021/acs.jpccb.5b11363.

(2)学会発表

- [8] M. Shoji, "A quantum chemical study of the glycine formation reactions in interstellar medium", ABC workshop, 2017/3/21-23, Hiroshima.
- [9] 庄司光男、"光合成酸素発生中心の電子・スピン状態の理論解析",第55回電子スピンスサイエンス学会年会(SEST2016), 大阪市立大学, 2016/11/11(招待講演)。
- [10] 庄司光男、磯部寛、山口兆、"光化学系II酸素発生中心(PSII-OEC)におけるS2-S3状態変化についての理論的研究"、第89回日本生化学学会大会、東北大学, 2016/9/26,(ポスター)。
- [11] M.Shoji, H.Isobe, K.Yamaguchi, "Reaction mechanisms of the S2 to S3 transition in the oxygen-evolving complex of photosystem II", the 17th International Congress on Photosynthesis Research, Maastricht, The Netherlands, 2016/8/7-12 (poster).
- [12] M.Shoji, H.Isobe, J.-R.Shen, K.Yamaguchi, Y.Shigeta, Y.Takano, "Electronic structures of the synthetic model of the photosynthetic oxygen-evolving complex", VUVX satellite workshop, University of Zurich, Zurich, Switzerland, 2016/7/1 (poster, invited).
- [13] M.Shoji, H.Isobe, K.Yamaguchi, "Reaction mechanisms for the S2 to S3 transition in the oxygen-evolving complex of photosystem II", AWEST 2016, Awaji island, Hyogo, 2016/6/19-21 (oral, invited).
- [14] M.Shoji, H.Isobe, K.Yamaguchi, "Large-Scale QM/MM study on the oxygen-evolving complex of photosystem II", 79th Harden Conference: Oxygen Evolution and Reduction - Common Principles, Innsbruck, Austria, 2016/4/16-20 (poster).

(3)その他

- [15] 庄司光男、「生命起源解明のためのアミノ酸生成と分解機構についての量子化学研究」、ポスト「京」萌芽的課題・計算惑星第1回公開シンポジウム:惑星の起源・進化と環境変動の解明を目指して、3/6、神戸大学、兵庫(口頭)。
- [16] 栢沼愛、「星間空間におけるアミノ酸生成反応の第一原理計算」、ポスト「京」萌芽的課題・計算惑星第1回公開シンポジウム:惑星の起源・進化と環境変動の解明を目指して、3/6、神戸大学、兵庫(口頭)。
- [17] 庄司光男、計算科学シミュレーションによる生体システムの理論的解明、第8回「学際計算科学による新たな知の発見・統合・創出」シンポジウム、筑波大学,2016/10/17(フラッシュトーク、ポスター)。
- [18] 庄司光男、光化学系II酸素発生中心の反応機構についての理論的研究、OCARINAセミナー、大阪市立大学、2016/9/2(招待講演)。

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース*
HA-PACS	○	1192.5
HA-PACS/TCA	○	125
COMA	○	3543.75
※配分リソースについては 32node 換算時間をご記入ください。		