

受付ID	17a55
分野	生命

大規模分子シミュレーションによる生体システムの理論的解明

Theoretical elucidations on the biomolecular systems using large-scale molecular simulations

庄司光男

筑波大学計算科学研究センター

1. 研究目的

生物は生体内分子 (DNA, RNA, 蛋白質, 糖) によって情報、エネルギー、物質の変換が効率的になされている。生体内での分子メカニズムを解明する事は生化学における重要な学術的基盤となるのみならず、多くの関連分野 (化学、生物、工学、医療) に直結する非常に重要な課題であり、現在活発に研究がなされている。近年、実験手法の急速な発展により、反応中間体や動的挙動など、詳細な分子メカニズムが直接解明できるようになってきた。しかしながら実験的手法のみだけでは解明が難しい課題 (遷移状態構造、結果の解釈や帰属) も多く存在する。一方で分子シミュレーション (量子化学計算 (QM)、分子動力学計算 (MD)) ではこれらを詳細に解明できる可能性があり、近年の計算処理速度の向上により、重要性が増している。シミュレーションにより、化学反応機構の解明のみならず、なぜ効率的に進行しているのか (遷移状態安定化機構) や反応選択性 (基質認識機構)、に対して明確な答えを出す事ができる。特に大規模な計算モデルを効率的に実行できることと、並列計算機に適した方法論とプログラムを開発することで、計算科学的アプローチは飛躍的な発展を遂げる事が可能である。本研究課題では、スパコンを利用して生体分子系の大規模分子シミュレーションの実行と、スパコン利用に適したプログラム開発研究をおこなう。

本プロジェクトでは以下の3つの課題を集中的に推進する。課題(a)、(b)では大規模な量子化学計算 (QM/MM を含む) と古典分子動力学計算法 (MD) を実施する事で、世界に先駆けて早期に理論解明する。課題(c)はスパコンでの利用効率を向上させるために、演算加速装置 (GPU, MIC) を利用できるプログラム開発を行う。これらにより、生命科学分野でのブレイクスルーを引き起す。

- (a) 光化学系 II における水分解反応の理論的解明
- (b) アミン酸化酵素 (AGA0) の基質結合状態の理論的解明
- (c) 量子化学計算プログラム (openFMO) の DFT ルーチンの並列化

2. 研究成果の内容

光合成光化学系 II の理論解析(a)については QM/MM 法を用いて重要な反応中間体の電子

状態、及び反応機構について理論解析を実施した(学術論文 1, 3, 9)。より具体的には、酸素-酸素結合形成がなされる $S3 \rightarrow S0$ 過程に注目し、可能な反応機構を検討したところ、新たな反応経路(エネルギー的には少し高い事が後に判明するのだが)の存在を見つけた。特に Mn クラスタから Yz ラジカルへの電子移動が反応の引き金となるため、Non-adiabatic one-electron transfer (NA-OET) 機構と命名して反応機構を特徴づけた。他にも $S2, S3$ 状態での Mn_4Ca クラスタの特長的構造変化について電子状態から理論解析を行った(学術論文 3, 9)。また、 $S4 \rightarrow S0$ 過程の反応機構の解析及び、これまでの反応経路解析法を元に独自の自動探索法を考案することができたので、現在論文投稿中である。

課題(b)のアミン酸化酵素については、全てのプロトン化状態と水素結合の相対安定性を QM/MM 法で評価し、中性子構造との相違について深く解析する事ができたので、学際共同利用により、順調に計算を完了する事ができた。現在、実験グループと成果の論文発表について検討している段階である。

課題(c)については OpenFMO の GPU への対応を強化し、性能向上に取り組んだ。さらにホームページを作成し、OpenFMO の公開を始めた。今後さらに利用環境を整備していく。

アストロバイオロジー分野では、グリシン生成過程での水分子の溶媒和効果、および、ラジカル機構での反応機構の理論解析結果をまとめ、国際論文に採択された(学術論文 6, 7)。アラニン分子および生成中間体の光吸収特性について系統的に解析することができた。栢沼助教により、メタノール分子の光分解反応のダイナミクスシミュレーションを京計算機利用に向けて計算を実施し、脱水素機構について解析する事ができるようになった。本計算をより大規模に実施すると非常に有益な研究になる事が判明したため、2018年度の研究課題では本課題を明記して研究計画を記述する事にした。

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)が高度にコントロールしており、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、構造生物学ではX線構造解析により多くの立体構造が解明されてきているが、未だに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更なる発展に極めて重要である。

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、COMA や OFP のような超並列計算機をフルに活用してシミュレーションする事が

極めて重要となっている。分子動力学計算法(MD)ではHA-PACS (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(a)については引き続き、S3->S0遷移での酸素分子形成過程の可能な反応機構の探索およびS0状態について網羅的に理論解析を進める。反応経路の自動探索プログラムが利用できるようになった段階であるが、今後はさらにOPFやCOMAで効率的に並列実行できるように改良を重ね、本格利用できるように進展させる。関連するモデル錯体や酵素系での研究の展開および、論文化に取り組む。課題(b)については特に論文化を早急に進展させる。課題(c)についてはOPF対応を進め、実計算できるように試行錯誤し、2018年度の研究課題では更なる研究の進展ができるように、全力で課題に取り組む。

5. 成果発表

(1) 学術論文

1. M.Shoji*, H.Isobe, Y.Shigeta, T.Nakajima, K.Yamaguchi*, Nonadiabatic one-electron transfer mechanism for the O-O bond formation in the oxygen-evolving complex of photosystem II, *Chemical Physics Letters*, 698, 138-146 (2018).
2. K.Yamaguchi*, M.Shoji, H.Isobe, S.Yamanaka, T.Kawakami, S.Yamada, M.Katouda, T.Nakajima, Theory of chemical bonds in metalloenzymes XXI. Possible mechanisms of water oxidation in oxygen evolving complex of photosystem II, *Molecular Physics*, 116 (5-6), 717-745 (2018).
3. M.Shoji, H.Isobe, A.Tanaka, Y.Fukushima, K.Kawakami, Y.Umena, N.Kamiya, T.Nakajima, K.Yamaguchi*, Understanding Two Different Structures in the Dark Stable State of the Oxygen - Evolving Complex of Photosystem II: Applicability of the Jahn-Teller Deformation Formula, *ChemPhotoChem*, 2(3), 257-270 (2018).
4. S.Sano, T.Kawakami*, S.Yoshimura, M.Shoji, S.Yamanaka, M.Okumura, T.Nakajima, K.Yamaguchi, Ab initio computations of zero-field splitting parameters and effective exchange integrals for single-molecule magnets (Mn¹²-and Mn¹¹Cr-acetate clusters), *Polyhedron*, 136, 159-169 (2017).
5. Y.Shigeta*, R.Harada, R.Sato, H.Kitoh-Nishioka, T.K.My Bui, A.Sato, T.Tokiwa, A.Kyan, Y.Ishii, M.Kimatsuka, S.Yamasaki, M.Kayanuma, M.Shoji, Classical cumulant dynamics for statistical chemical physics, *Molecular Simulation*, 43 (13-16), 1260-1268 (2017).
6. A. Sato*, Y.Kitazawa, T.Ochi, M.Shoji*, Y.Komatsu, M.Kayanuma, Y.Aikawa, M. Umemura, Y.Shigeta, First-principles study of the formation of glycine-producing radicals from common interstellar species,

- Molecular Astrophysics, 10, 11-19 (2018).
7. M.Kayanuma, K.Kidachi, M.Shoji*, Y.Komatsu, A.Sato, Y.Shigeta, Y.Aikawa, M. Umemura, A theoretical study of the formation of glycine via hydantoin intermediate in outer space environment, *Chemical Physics Letters*, 687, 178-183 (2017).
 8. 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*, 115 (17-18), 2154-2167 (2017).
 9. 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*, 198 (83-106), 83-106 (2017).
 10. 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*, 121(22), 5536-5543 (2017).

(2) 学会発表

1. M.Shoji et al., "QM/MM study on the S4 -> S0 transition of the Oxygen-Evolving Complex in Photosystem II", 5th IWSES, 2018/3/20-22, Nanyang Technological University, Singapore (Poster).
2. M. Kayanuma, M.Shoji, Y.Shigeta, "QM/MM Studies of the Reaction Mechanisms of Metalloenzymes", International Congress on Pure & Applied Chemistry 2018, 2018/3/7-10, Siem Reap, Cambodia (invited lecture).
3. 庄司光男、常盤恭樹、山崎笙太郎、栢沼愛、重田育照、新規分子構造探索アルゴリズム(GLAS法)の提案、第7回日本生物物理学会関東支部会、2018/3/13、東京大学（口頭）。
4. 山崎笙太郎、庄司光男、重田育照、QM/MM法によるシアン耐性酸化酵素の酸素結合様式についての理論的解析、第7回日本生物物理学会関東支部会、2018/3/13、東京大学（口頭）。
5. 常盤恭樹、庄司光男、柴田直樹、樋口芳樹、片岡邦重、重田育照、美齊津文典、QM/MM法によるビリルビンオキシダーゼにおける構造変化と酸化還元電位に関する理論的研究、第7回日本生物物理学会関東支部会、2018/3/13、東京大学（口頭）。
6. Y. Kitazawa, M. Umemura, M. Shoji, M. Kayanuma, Y. Shigeta, Theoretical study on the alanine formation in interstellar space and the origin of the homochirality, The 59th Sanibel Symposium, 2018/2/17-22, The King and Prince, St. Simons Island, Georgia, USA (Poster).
7. S. Yamasaki, M. Shoji, Y. Shigeta, A QM/MM study on the key catalytic intermediate states of alternative oxidase in Trypanosoma (TAO), The 59th Sanibel Symposium, 2018/2/17-22, The King and Prince, St. Simons Island, Georgia, USA (Poster).
8. T. Tokiwa, M. Shoji, N. Shibata, Y. Higuchi, K. Kataoka, Y. Shigeta, F. Misaizu, A Theoretical Study on the T1Cu Site in Bilirubin Oxidase (BOD): Relation between Structural Changes and Redox Potentials, The 59th

- Sanibel Symposium, 2018/2/17-22, The King and Prince, St. Simons Island, Georgia, USA (Poster).
9. 栢沼愛、メタノールの光解離反応に対する第一原理シミュレーション、宇宙生命計算科学連携拠点第3回ワークショップ、2017/11/20-21, 筑波大学計算科学研究センター(口頭).
 10. M. Kayanuma, M. Shoji, Y. Aikawa, M. Umemura, Y. Shigeta, surface hopping simulation on the photodissociation of methanol, CPMD2017, 2017/10/19, Tsukuba International Congress Center (Poster) .
 11. S. Yamasaki, M. Shoji, Y. Shigeta, "A QM/MM study on the oxygen-binding structures of alternative oxidase", CPMD2017, 2017/10/19, Tsukuba International Congress Center (Poster) .
 12. M. Kimazuka, Y. Shigeta, M. Shoji, "Molecular Dynamics Studies on the effects of Anti-Freeze Protein (AFP) on ice growth", CPMD2017, 2017/10/19, Tsukuba International Congress Center (Poster) .
 13. T. Tokiwa, M. Shoji, N. Shibata, Y. Higuchi, K. Kataoka, Y. Shigeta, and F. Misaizu, "QM/MM Study on the T1 Cu site structures and the Redox Potentials in Bilirubin Oxidase (BOD)", CPMD2017, 2017/10/19, Tsukuba International Congress Center (Poster) .
 14. M. Shoji, H. Isobe, Y. Shigeta, T. Nakajima, and K. Yamaguchi, "QM/MM study on a S4 → S0 reaction of the Oxygen Evolving Complex in Photosystem II", CPMD2017, 2017/10/19, Tsukuba International Congress Center (Poster) .
 15. M. Kimazuka, Y. Shigeta, M. Shoji, "Molecular Dynamics Studies on Anti-Freeze Protein (AFP) and Water Molecules", TGSW-IWP2017, 2017/9/26, Tsukuba International Congress Center (Poster) .
 16. S. Yamasaki, M. Shoji, Y. Shigeta, "QM/MM study on the oxygen-binding structure of trypanosome alternative oxidase (TAO)", TGSW-IWP2017, 2017/9/26, Tsukuba International Congress Center (Poster) .
 17. 庄司光男、星間空間におけるアミノ酸生成と光不斉化についての量子化学的探究、天体形成論 ~過去・現在・未来~, 2017/9/21, 筑波大学学生会館、つくば(口頭、招待).
 18. M. Shoji, H. Isobe, Y. Shigeta, T. Nakajima, K. Yamaguchi, QM/MM study on the O₂ release mechanism of the oxygen-evolving complex in photosystem II, 55th BSJ, 2017/9/20, Kumamoto Univ., Kumamoto (Oral).
 19. M. Shoji, S. Yamasaki, M. Kayanuma, Y. Shigeta, Reaction mechanisms of iron-containing proteins elucidated using QM/MM calculations, 55th BSJ, 2017/9/19, Kumamoto Univ., Kumamoto (Oral invited).
 20. M. Shoji, H. Isobe, Y. Shigeta, T. Nakajima, J.-R. Shen, K. Yamaguchi, Large-scale QM/MM study on the S1 state structures of the oxygen-evolving complex in photosystem II, JSCC67, 2017/9/18, Sapporo Hokkaido (Poster).
 21. 木間塚政人、重田育照、庄司光男、「分子動力学法による不凍タンパク質と水分子間の相互作用に関する理論研究」、第11回分子科学討論会, 9/15-18, 東北大学川内北キャンパス (ポスター).
 22. 山崎 笙太郎, 庄司 光男, 重田 育照, 「シアン耐性酸化酵素における酸素分子結合構造についての理論的研究」、第11回分子科学討論会, 2017/9/17, 東北大学川内キャンパス (口頭) .
 23. 常盤恭樹、庄司光男、柴田直樹、樋口芳樹、片岡邦重、重田育照、美齊津文典、"ビリルビンオキシダーゼの構造と酸化還元電位に関する理論的研究 (Theoretical study on the structural changes and redox potentials of bilirubin oxidase (BOD))", 第11回分子科学討論会, 2017/9/16, 東北大学川内北キャンパス, 仙台市 (口頭) .
 24. 庄司光男、村川武志、岡島俊英、重田育照、"銅含有アミン酸化酵素における触媒反応中のプロトン化状態についての理論的解明"、第17回日本蛋白質科学会年会, 2017/6/22, 仙台国際センター (ポスター).

(3) その他

使用計算機	使用計算機 に○	配分リソース※	
		当初配分	追加配分
HA-PACS/TCA	○	10360	
COMA	○	190080	95040
Oakforest-PACS	○	56670	
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。			