

2017年11月22日

遠隔インタラクティブ講義
「計算生命科学の基礎 (IV)」

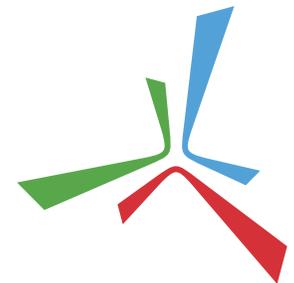
QM/MM法を用いた タンパク質の機能解析

広島市立大学大学院情報科学研究科

鷹野 優



ytakano@hiroshima-cu.ac.jp



概要

I. 序論

II. QM/MMの理論

III. 金属タンパク質中の補欠分子の電子構造

III-1. 酸素運搬タンパク質ヘムエリスリン

III-2. 光合成反応中心のスペシャルペア

IV. 生体高分子生化学的機能解析のための分子計算技術の開発

IV-1. 半経験的分子軌道法によるQM部分の高速化

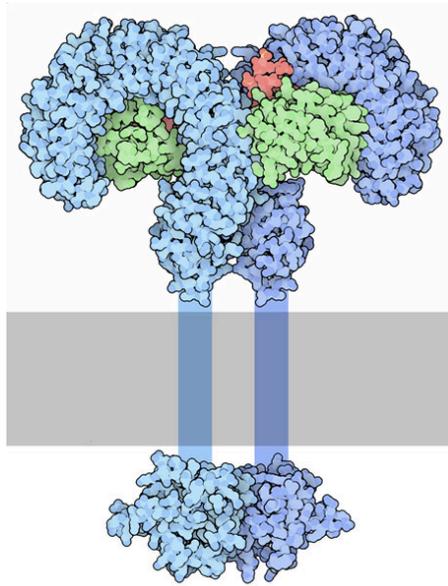
IV-2. 超並列QM/MM-MD連成計算プログラムPlatypus

V. まとめ

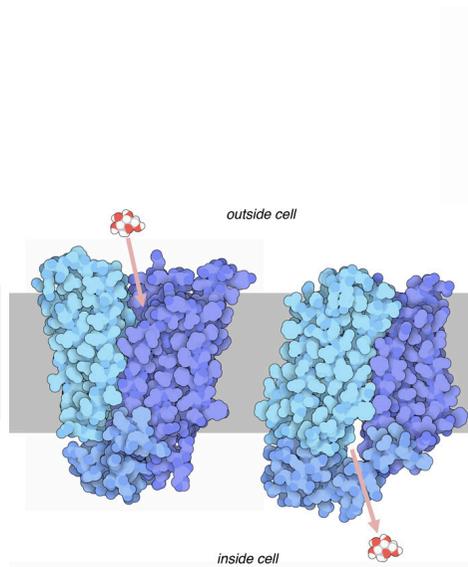
I. 序論

タンパク質は生命活動を担う

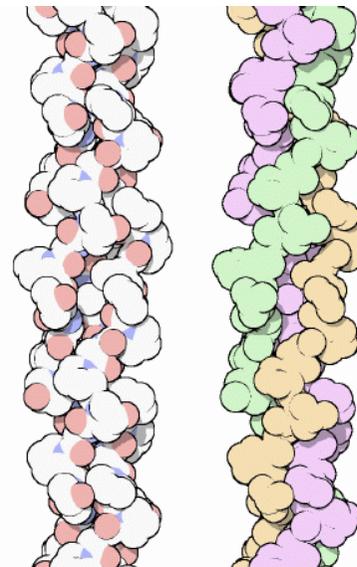
タンパク質 = 生命活動をおこなう分子



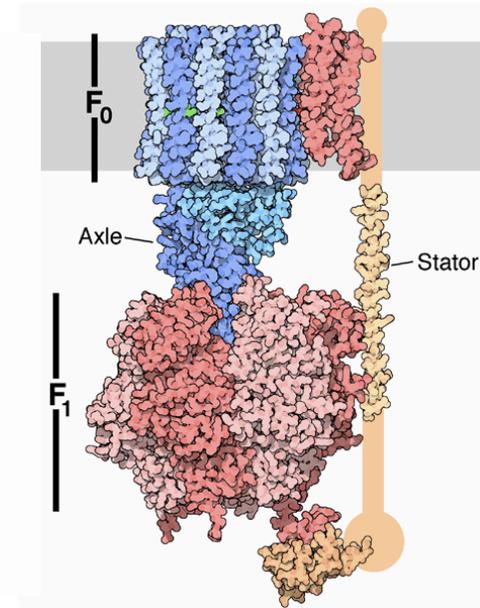
免疫



物質輸送



構造維持



触媒

生きるのに必要な様々なはたらきをする

→ 不具合が起きると病気に！

タンパク質と病気

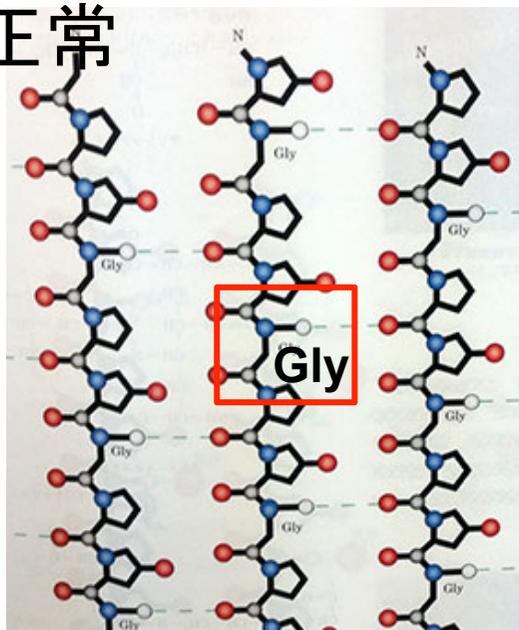
骨形成不全症

通常骨折にならないようなごく軽微の外的要因でも骨折する。



ヒトの組織の構造タンパク質、I型コラーゲンの変異が原因

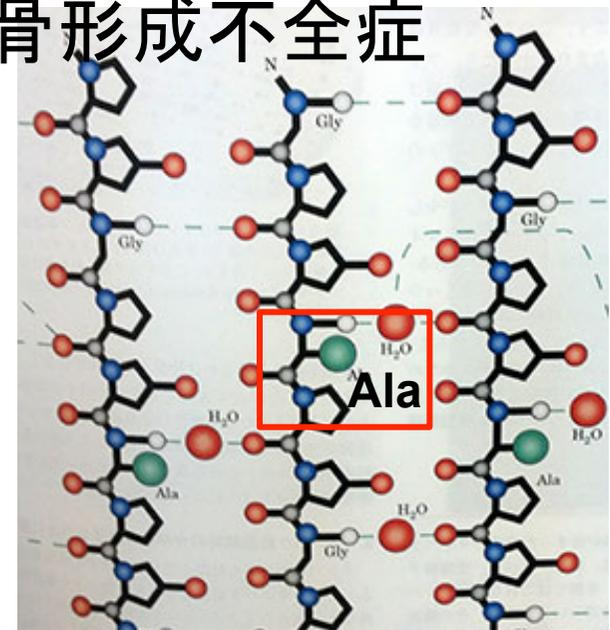
正常



Gly → Ala

タンパク質の
一部が変化

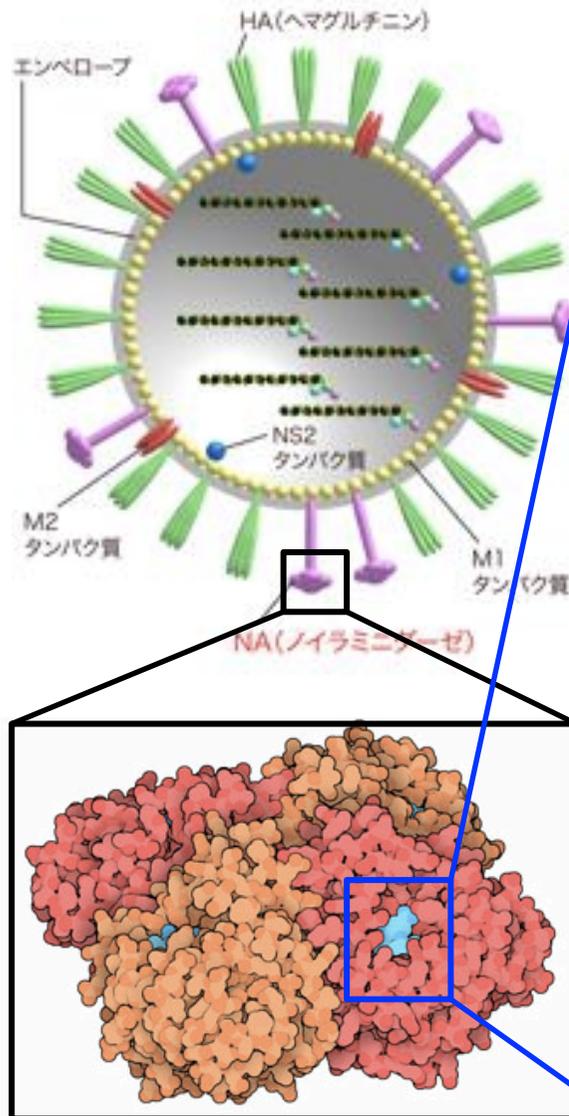
骨形成不全症



構造を維持できなくなる → 骨形成不全症

タンパク質と薬

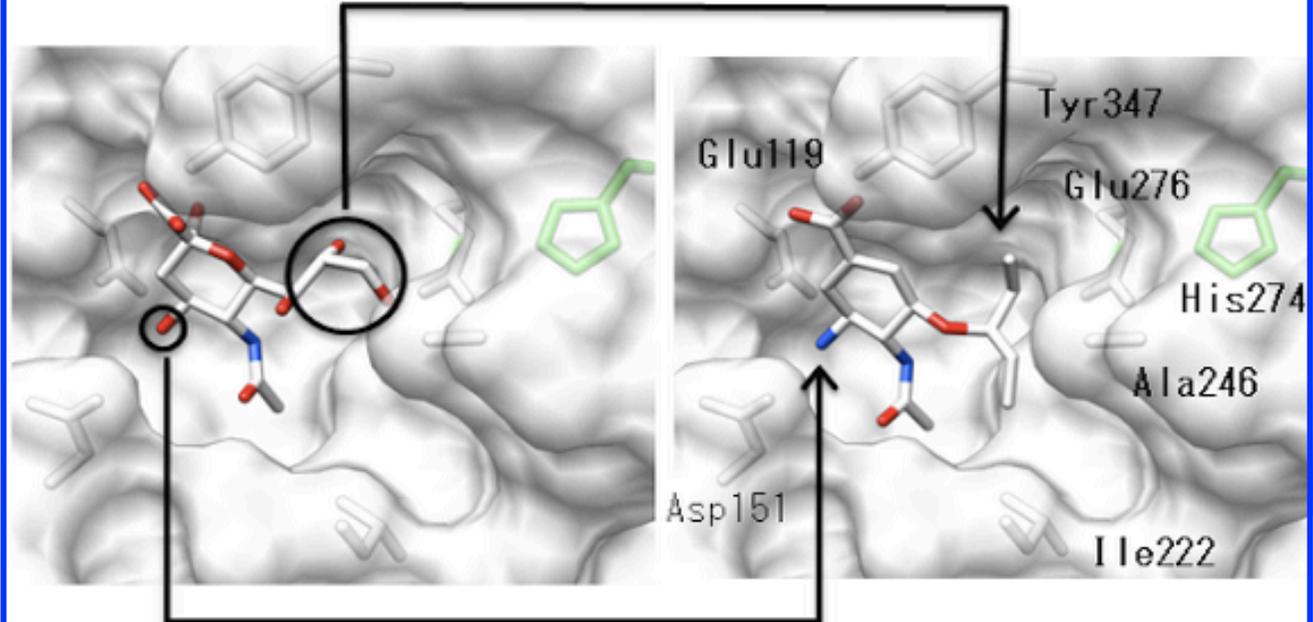
抗インフルエンザ薬：タミフル



N-アセチルノイラミン酸

タミフル

水酸基をメチル/エチル基に置換 = 疎水性相互作用

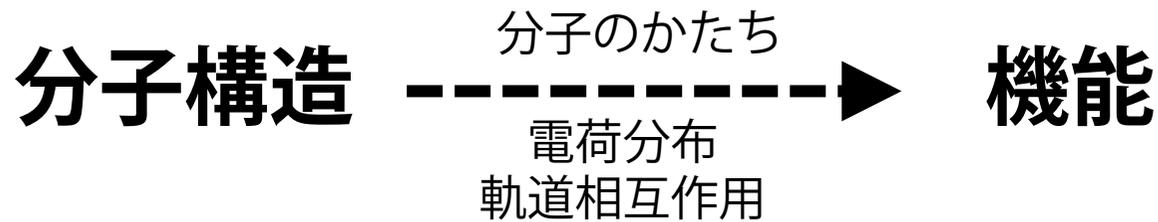


水酸基をアミノ基に置換 = 静電相互作用

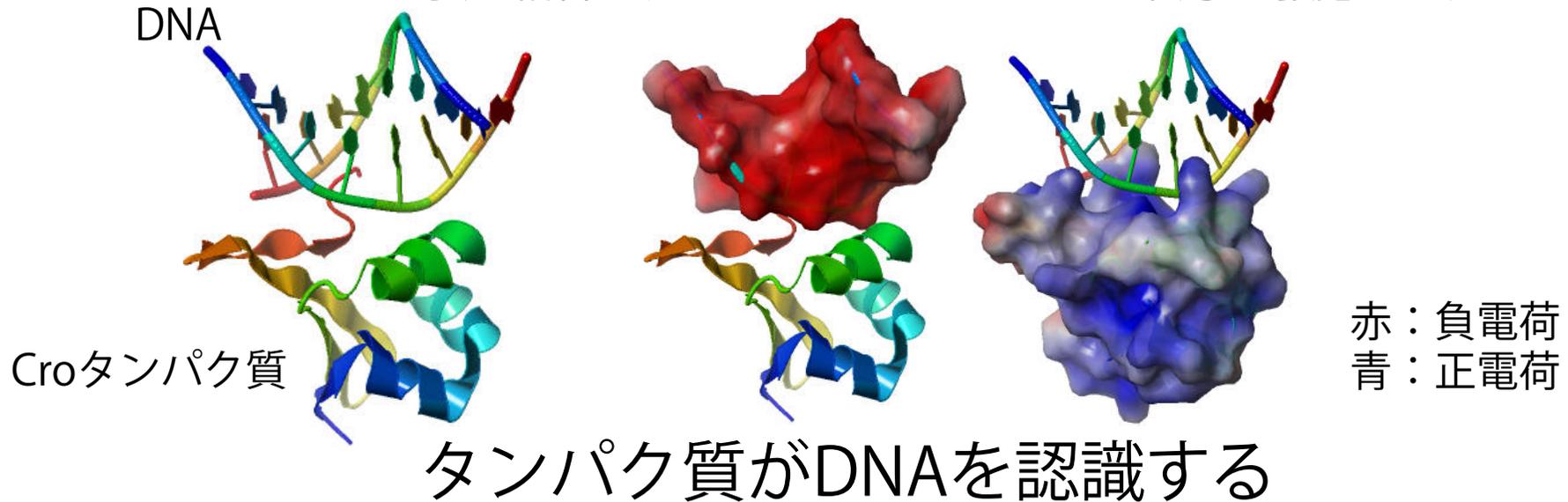
Structure Based Drug Design

Our goal

構造機能相関

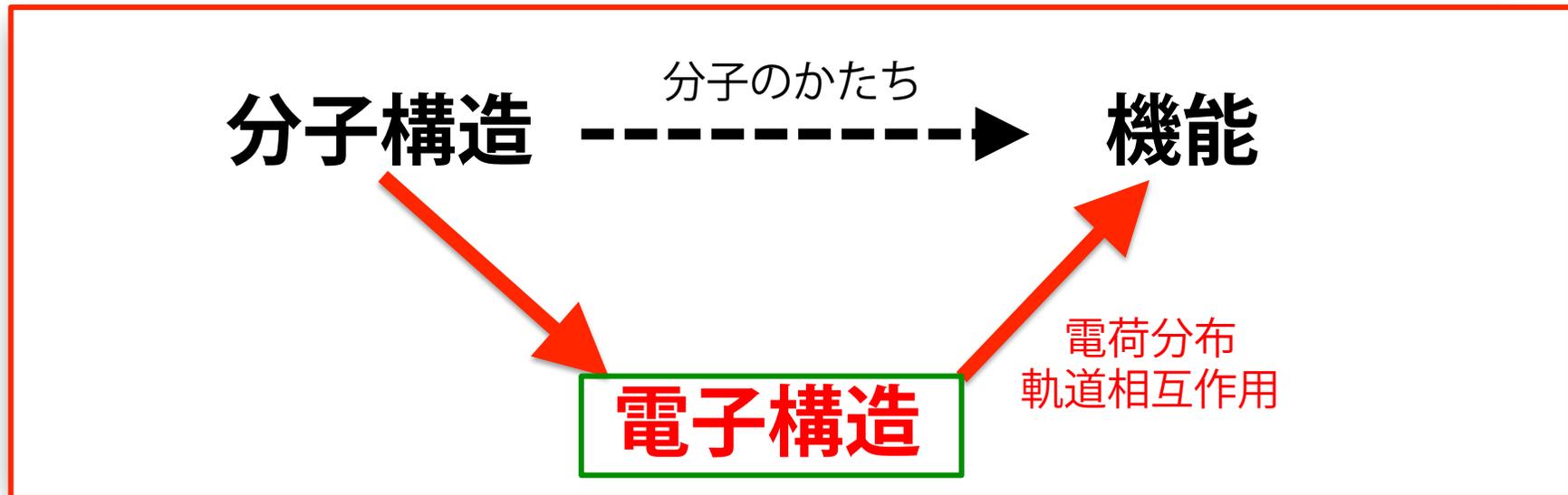


(例) Croタンパク質
DNAと強く結合し、RNAポリメラーゼによる転写を邪魔します



Our goal

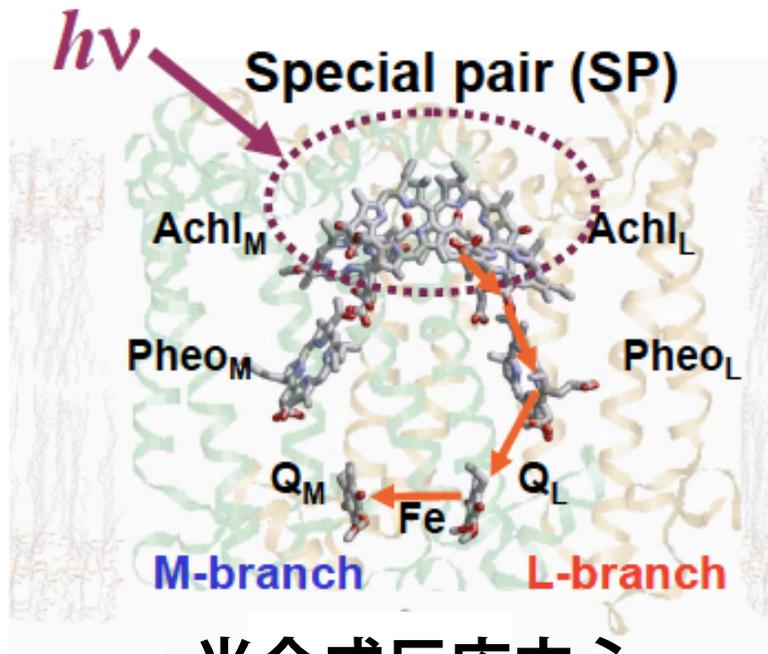
分子構造—電子構造—機能相関



分子構造・電子構造は機能発現を
どのように制御しているか？

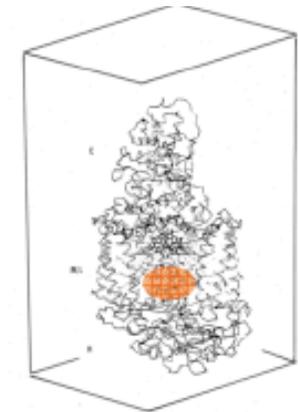
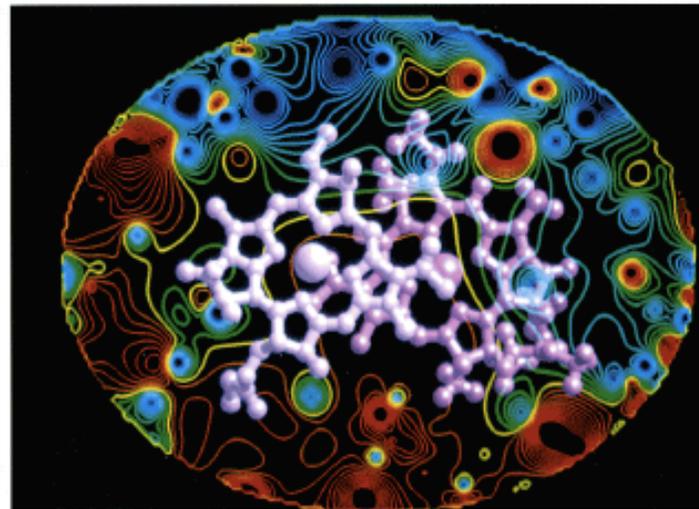
タンパク質の電子構造

- 1) タンパク質は巨大で、ヘテロで、ダイナミックな系
- 2) タンパク質の機能の発揮は局所部位の電子状態に依存する



光合成反応中心

タンパク質のつくる電場

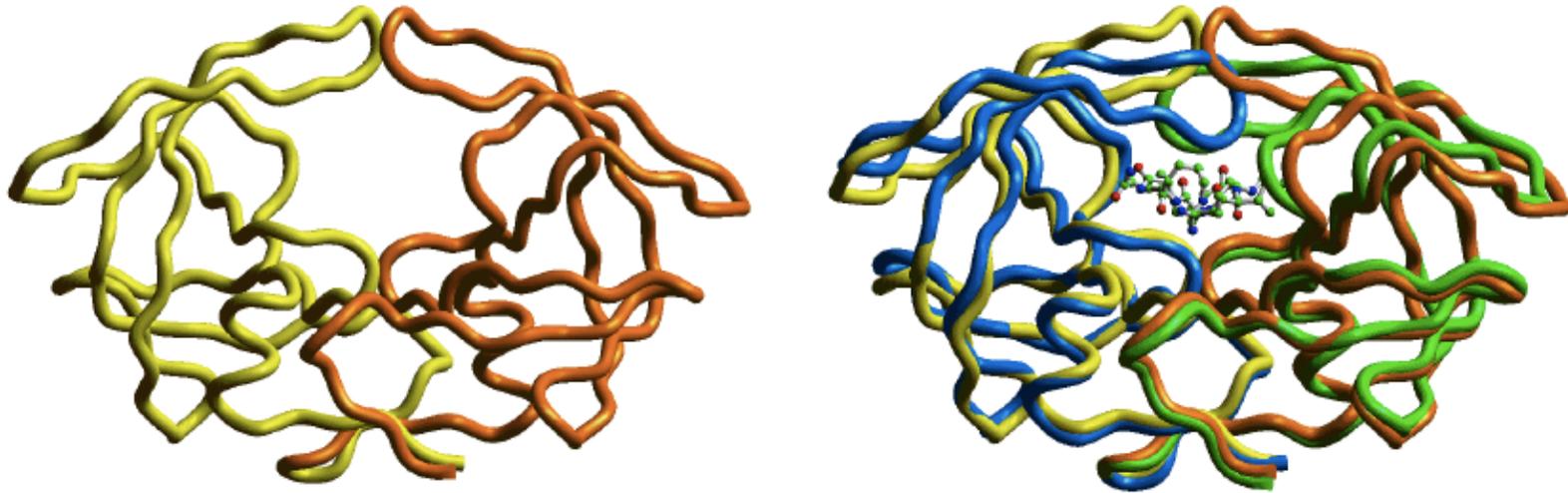


[文献 2: Sakuma et al. (1997) *Int. J. Quantum Chem.* 61, 137]

タンパク質のつくる環境は電子構造に影響

タンパク質の電子構造

- 1) タンパク質は巨大で、ヘテロで、ダイナミックな系
- 2) タンパク質の機能の発揮は局所部位の電子状態に依存する



HIV-1 プロテアーゼ
黄色・オレンジ: アポ体
緑・青: 薬物との複合体

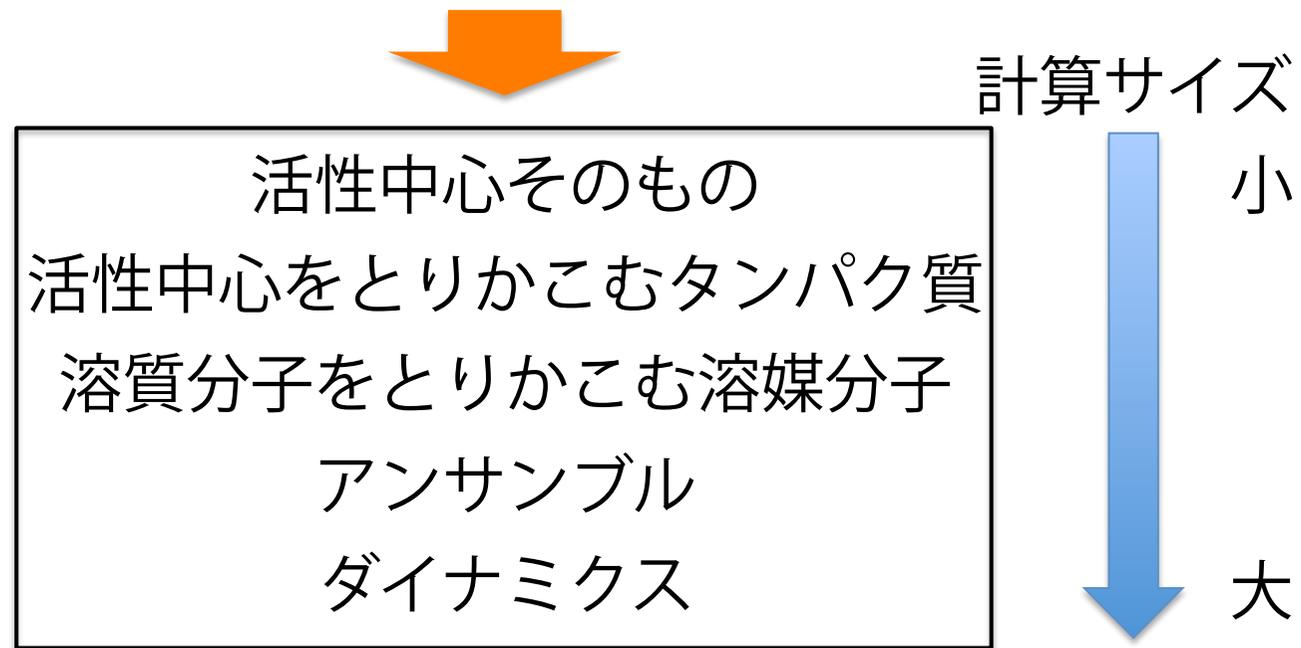
はたらく時には形が変わる。



タンパク質のうごき(ダイナミクス)は電子構造に影響

タンパク質の電子構造

- 1) タンパク質は巨大で、ヘテロで、ダイナミックな系
- 2) タンパク質の機能の発揮は局所部位の電子状態に依存する



資源（計算機・人間の能力）には限りがある

「どのようにしてモデル化するか？」

タンパク質の電子構造

モデル化の功罪

功：計算量の減少

系の単純化

罪：情報の欠損



資源の分配をどうするか

なにを理解したいのか？



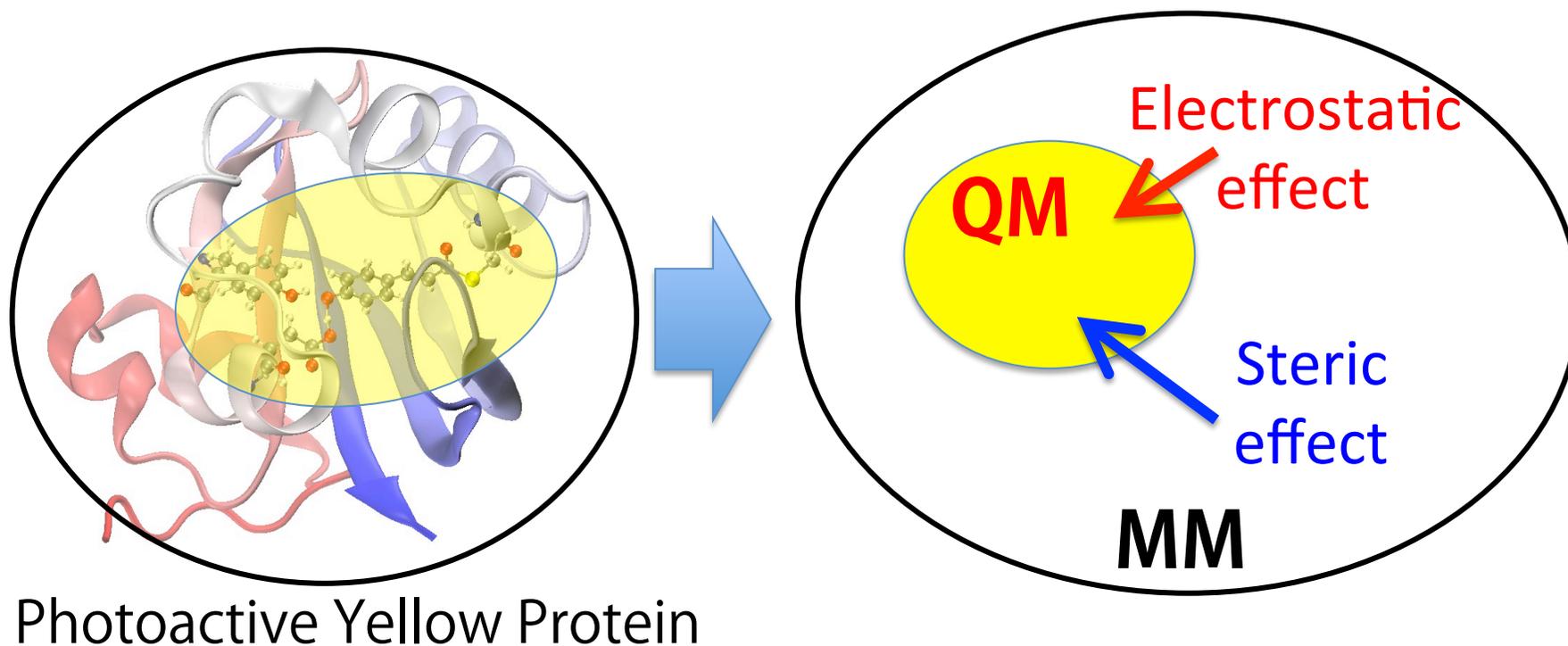
賢いモデルの選択は本質の理解に必須

タンパク質の電子構造

- 1) タンパク質は巨大で、ヘテロで、ダイナミックな系
- 2) タンパク質の機能の発揮は局所部位の電子状態に依存する



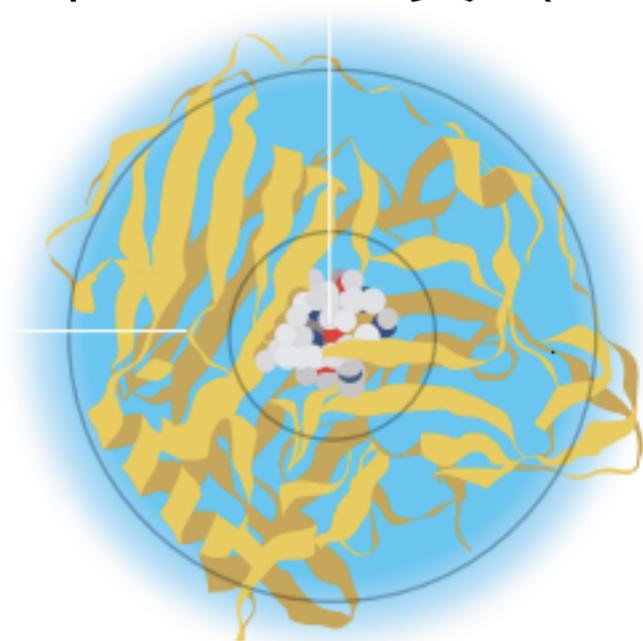
QM/MM法の適用



II. QM/MMの理論

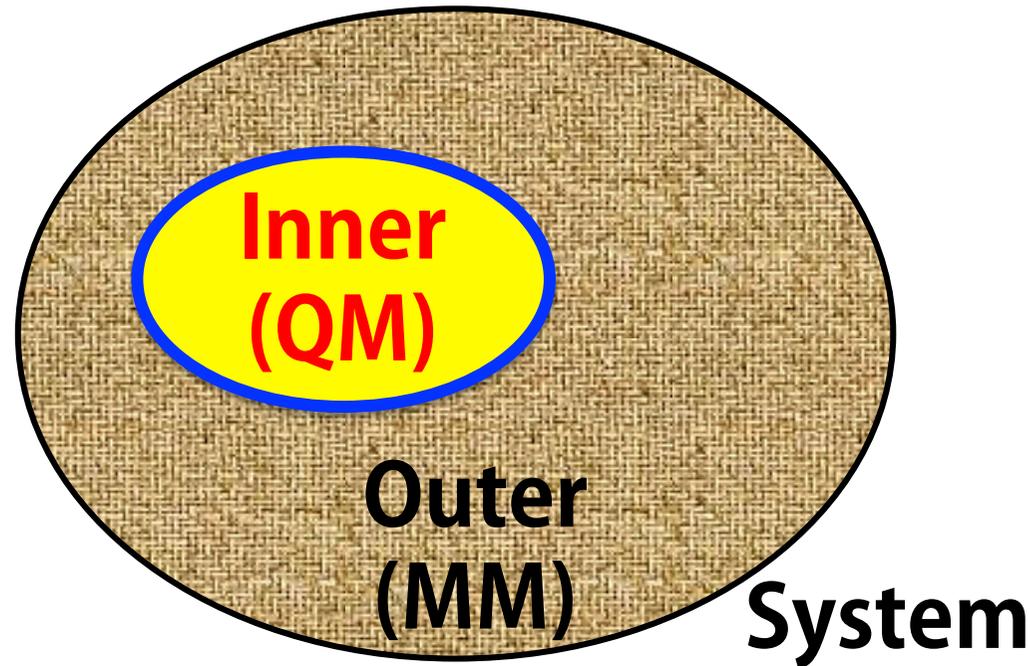
QM/MM法

- 多階層連結計算法の一つ
- 電子構造が重要な部分（化学反応）は量子力学(QM)をそれ以外は分子力場(MM)を用いる
- 1976年にWarshelとLevittが提案
- 2013年ノーベル賞（Warshel, Levitt, Karplus）



QM/MM法

- 全系(System)をQM領域(Inner)とMM領域(Outer)に分割
- QMとMMの境界に共有結合が含まれる場合は特別な取り扱いが必要



$$\text{System} = \text{Inner} + \text{Outer} + (\text{Link})$$

共有結合

QM/MM法に使う計算手法

- 基本的に制限はない

QM: 密度汎関数法(DFT)

Hartree-Fock法(HF)

post-HF法(MP2, CASSCFなど)

半経験的分子軌道法 (AM1, PM6法など)

MM: AMBER

CHARMM

GROMOS

OPLS-AA

QM/MM法の種類

全系のエネルギーの表現法に関して大きく二種類ある

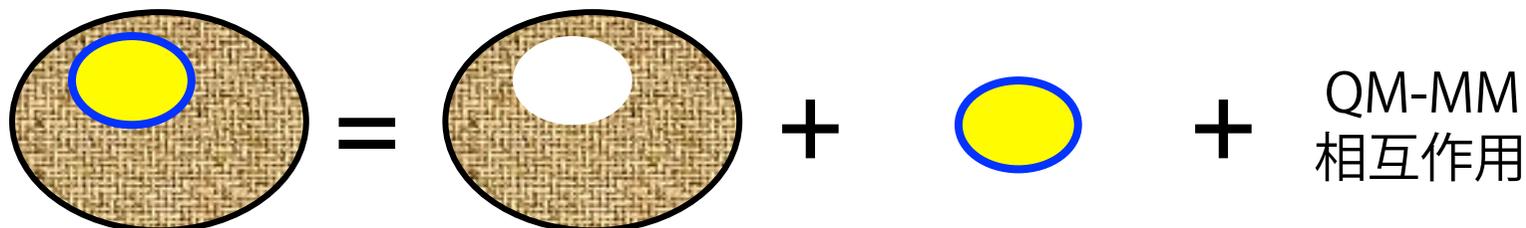
減法表現 (ONIOM法)

$$E_{\text{QM/MM}}^{\text{sub}}(\text{System}) = E_{\text{MM}}(\text{System}) + E_{\text{QM}}(\text{Inner+Link}) - E_{\text{MM}}(\text{Inner+Link})$$



加法表現 (QM/MM法)

$$E_{\text{QM/MM}}^{\text{add}}(\text{System}) = E_{\text{MM}}(\text{Outer}) + E_{\text{QM}}(\text{Inner+Link}) + E_{\text{QM/MM}}(\text{Inner,Outer})$$



タンパク場の効果

mechanical embedding

QMの電子密度はMMと相互作用しない

Steric effectのみ考慮

electrostatic embedding

QMのハミルトニアンにMMとの静電相互作用をとりこむ

Electrostatic effectとSteric effectを考慮

MMの電荷がQM領域に近いときには過分極を起こす

→ ・ 電荷スケーリング法

 QM境界付近のMM電荷の大きさを調整

・ 電荷シフト法

 QM境界付近のMM電荷をより外の原子にシフトする

・ ガウス型電荷分布

QM/MM境界問題

QM/MM境界に化学結合が存在する場合

QM空間の切断->不対電子対の発生->QM (分子軌道) の歪み



正しいエネルギー及び力が得られない

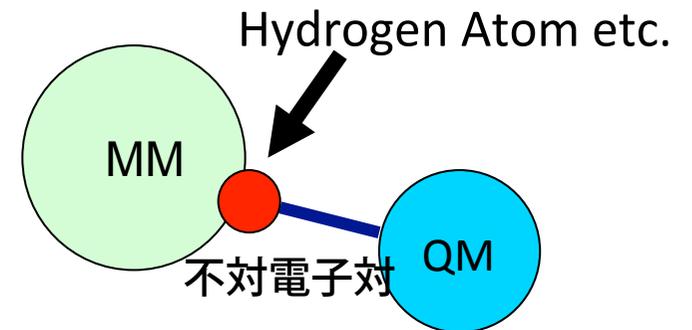
1. どのように切るか？
2. どこを切るか？

QM/MM境界問題

1. どのように切るか？

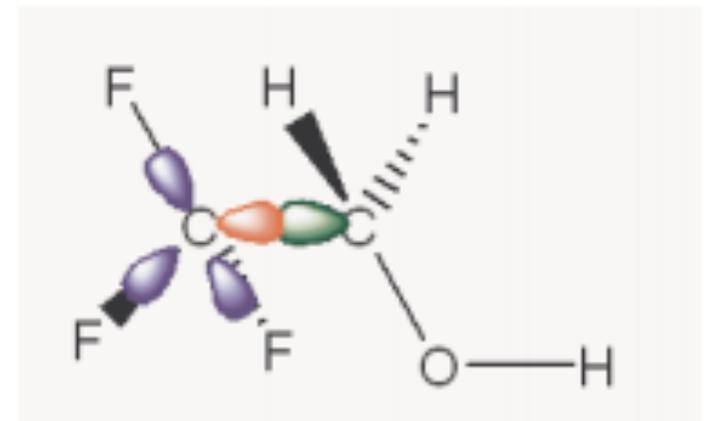
(1) Link atom method

QM領域とMM領域の境界にある化学結合の末端を水素原子などで置き換える



(2) 局在化軌道法

QM領域とMM領域の境界にある化学結合を局在化軌道(SLBOs)を用いて表現する。



QM/MM境界問題

2. どこを切るか？

(1) 経験的、化学的洞察

活性中心から遠方の領域を選択

sp³炭素で切る

(2) 線形応答関数解析

QM/MMモデル化に起因する

QM領域の電子構造の誤差の最小化

$$\boxed{\delta\rho(\mathbf{r})} = \int \frac{\delta\rho(\mathbf{r})}{\delta v(\mathbf{r}')} \delta v(\mathbf{r}') d\mathbf{r}'$$

線形応答関数解析

従来：QM/MMモデルによる誤差 $\delta v(\mathbf{r}')$ の最小化

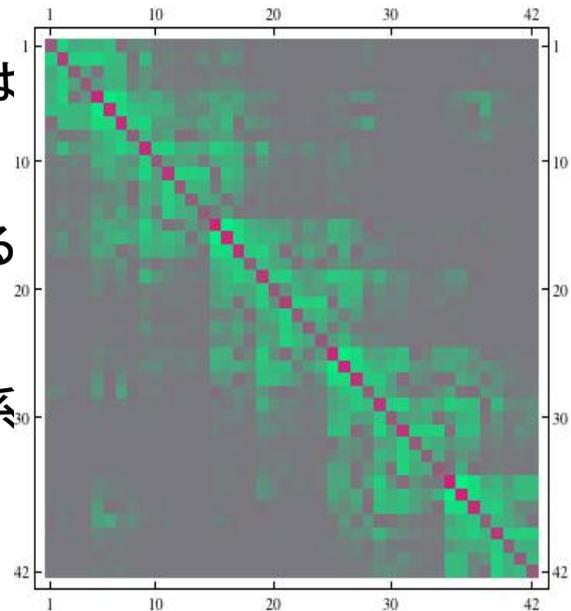
↓
QM/MMモデル由来のQM領域の誤差 $\delta\rho(\mathbf{r})$ の最小化

[ガイドライン]

- (i) 共有結合では電子トランスファーが大きい平衡核間距離では結合不安定が起こる(結合が切れかけた)状態で最大となる。
- (ii) トランスファーブロックがない状況ではサイト数が多くなるにつれフリーデル振動型の振動・減衰となる。
- (iii) アラニンジペプチド, グルタチオン, アラニントリペプチド系では sp^3 接合点が伝播をブロックする。水素結合経由の伝播は約0.001(ex. 0.1 Hartreeの $\delta v(\mathbf{r}')$ に対し0.0001の誤差伝播)。
 α ヘリックス系では明白に誤差伝播が構造化される(右図)。

従来の sp^3 接合点での切断が有効

↓
QM/MM境界問題の定量化が可能に！



■ $\delta\rho_{i\text{atom}}/\delta v_{j\text{atom}} = 1$

■ $\delta\rho_{i\text{atom}}/\delta v_{j\text{atom}} = -1$

■ $\delta\rho_{i\text{atom}}/\delta v_{j\text{atom}} = 0.0$

RGB=(1-LRF, LRF, 0.5)/max LRF

QM/MM法による構造最適化

計算コスト

$$QM > QM/MM \gg MM$$



microiterative scheme

QM部分とMM部分の構造最適化に異なるアルゴリズムや座標系を使う

QM: macroiteration (内部座標 + 擬ニュートンアルゴリズム)

MM: microiteration (カーテシアン座標 + 共役勾配法)

構造最適化の手続き

(1) 断熱アプローチ

QMのmacroステップではMM環境は完全に構造最適化される

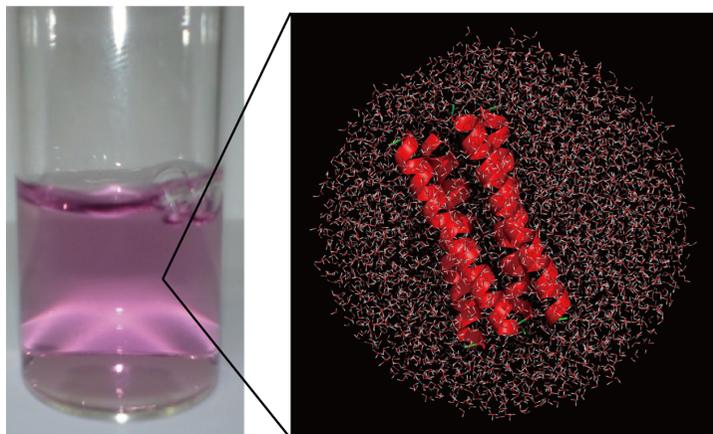
(2) 交互スキーム

QMとMMの構造最適化は交互に行われる

溶媒分子のとりあつかい

シミュレーションの計算コストの要因

①

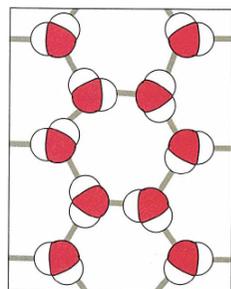
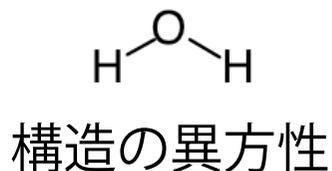


タンパク質 1,870原子
(112アミノ酸残基)
水 24,039原子 (8,013分子)



系のほとんどが水分子！

②



水素結合



水分子の配置 + 配向
(高い自由度)

多数の溶媒分子の配置・配向をどのように表現するか？

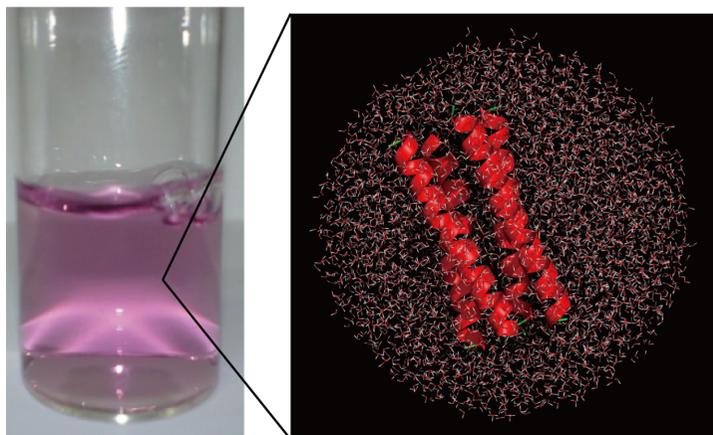
溶媒分子のとりあつかい

シミュレーションの計算コストの要因



多数の溶媒分子の配置・配向をどのように表現するか？

①



1. あらわにとりあつかう

• 古典力学

MM

2. モデル化してとりあつかう

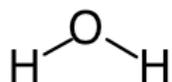
• 統計モデル

RISM-SCF, ER

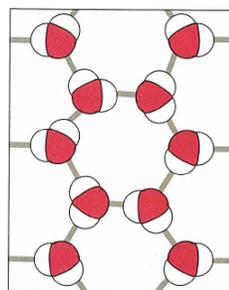
• 連続誘電体モデル

PCM, CPCM, SMx, COSMO

②

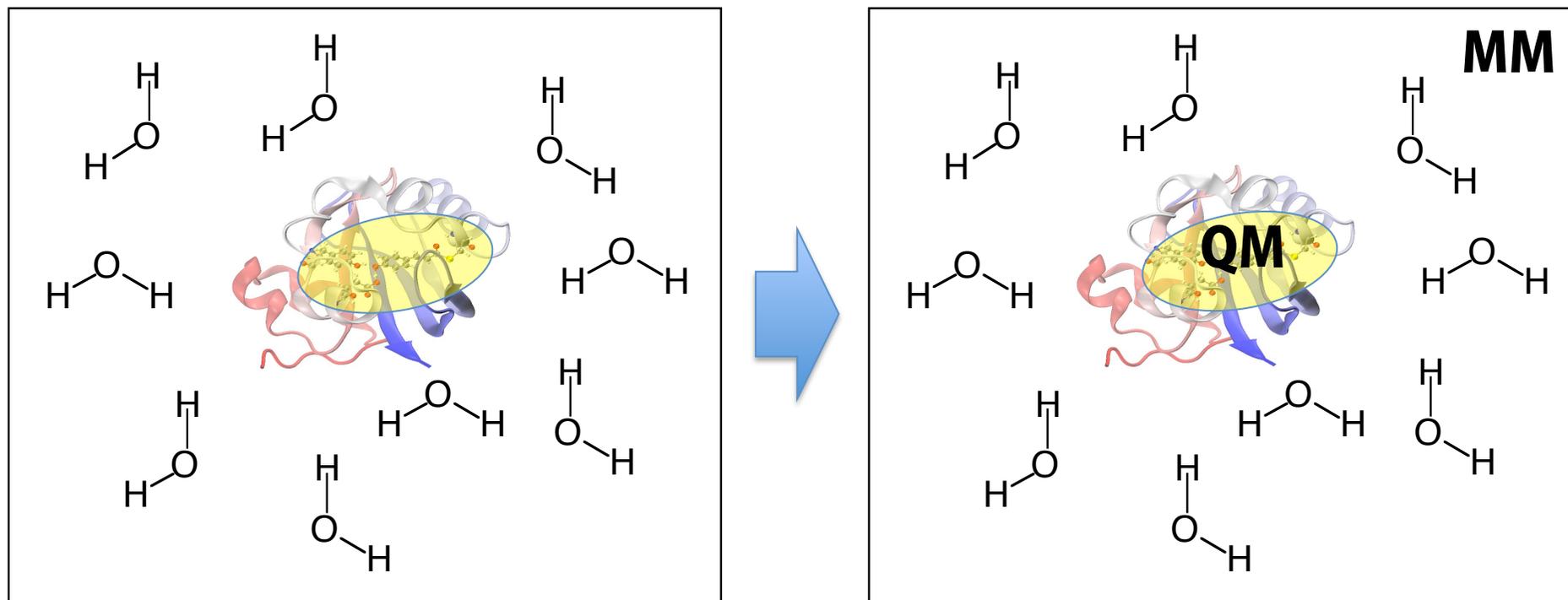


構造の異方性



水素結合

古典力学 (QM/MM, ONIOM)

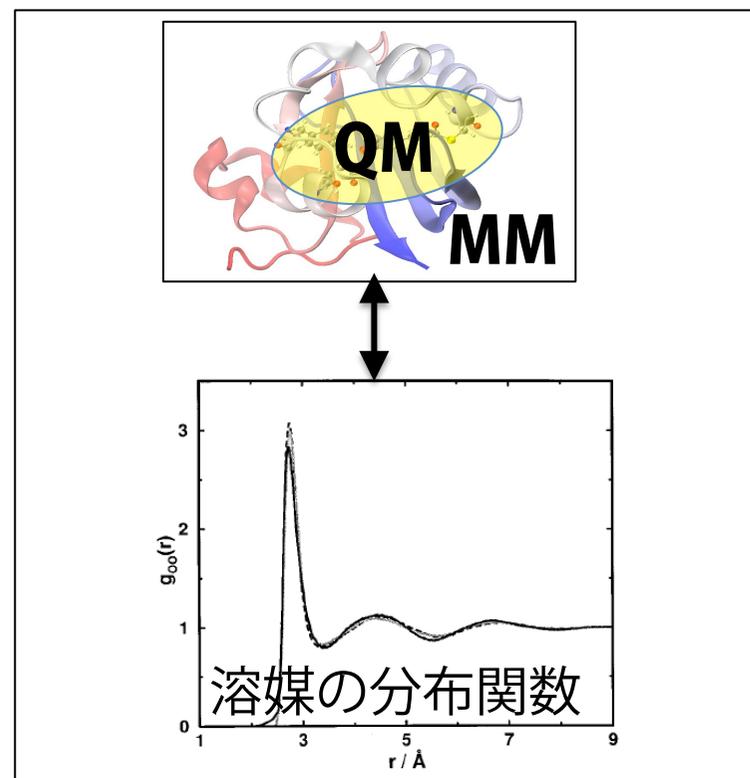
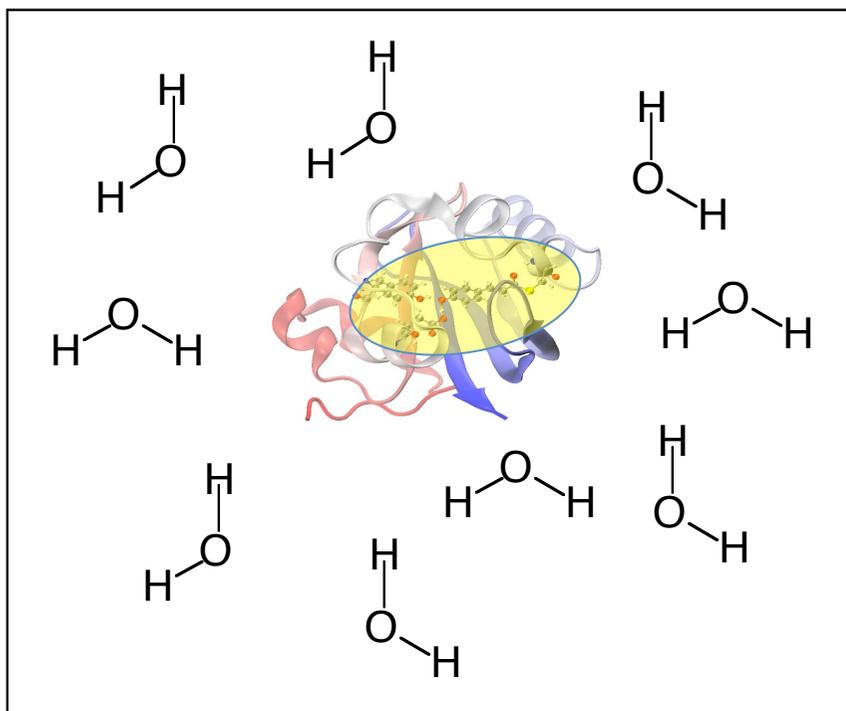


利点：精度

欠点：計算量 (時間 (アンサンブル))

活性中心：量子力学、
タンパク質：古典力学
溶媒環境：古典力学

統計モデル (RISM-SCF, ER)

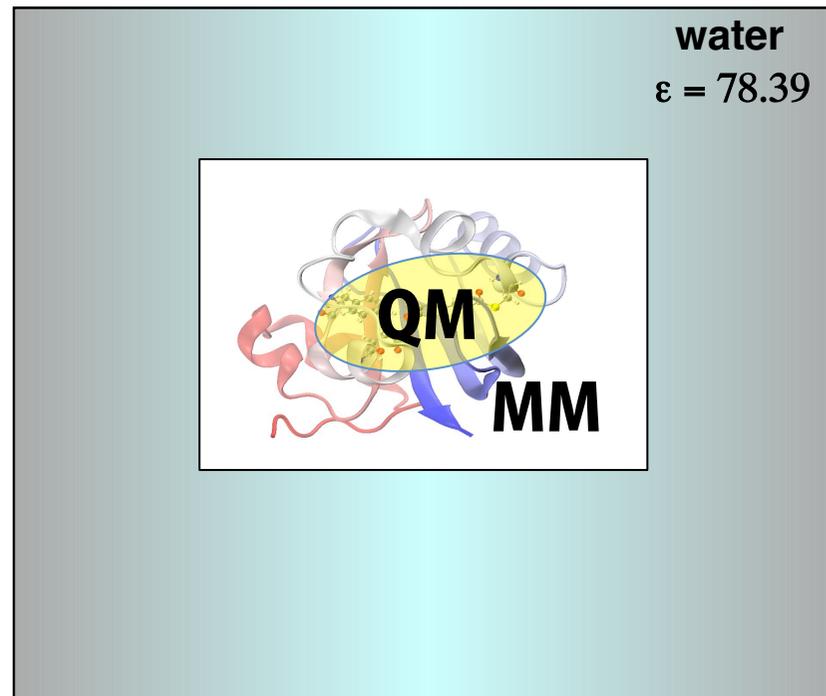
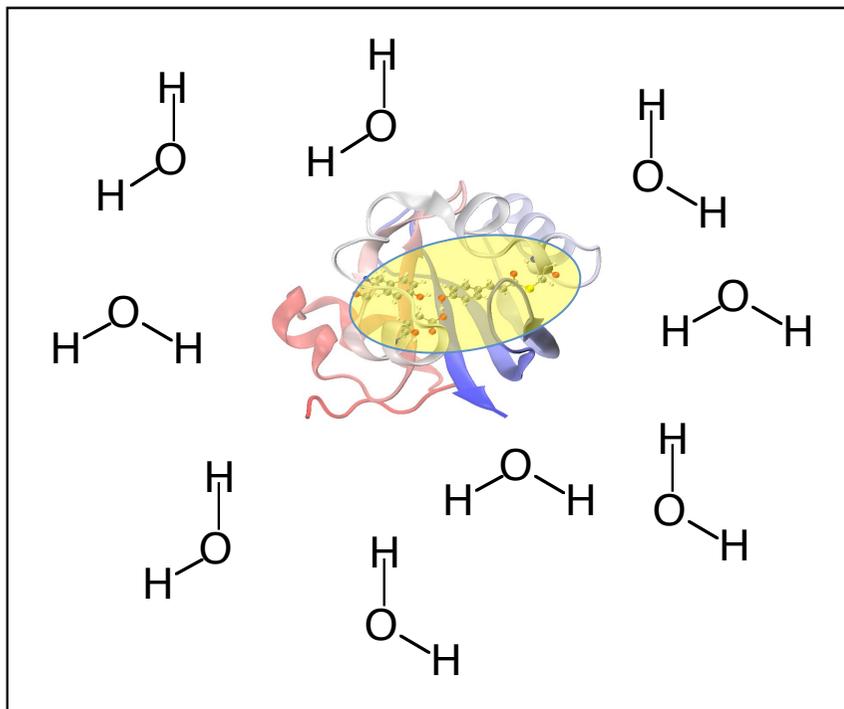


利点：精度・計算量

欠点：ダイナミクスのとりにこみ

活性中心：量子力学、
タンパク質：古典力学
溶媒環境：統計理論

連続誘電体モデル (PCM, CPCM, SMx, COSMO)



利点：計算量

欠点：精度（水素結合のとりこみ）

活性中心：量子力学、
タンパク質：古典力学
溶媒環境：連続誘電体

PCMの形式

溶質分子が溶媒分子に囲まれたとき、

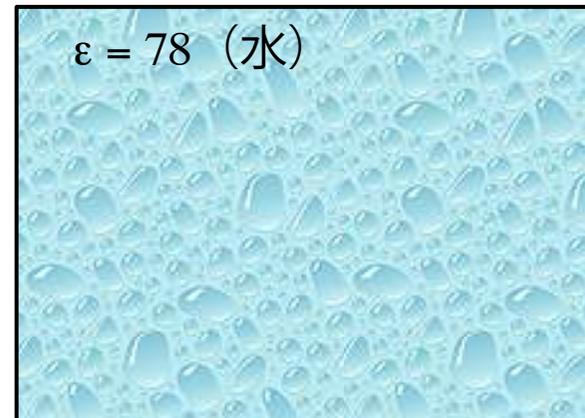
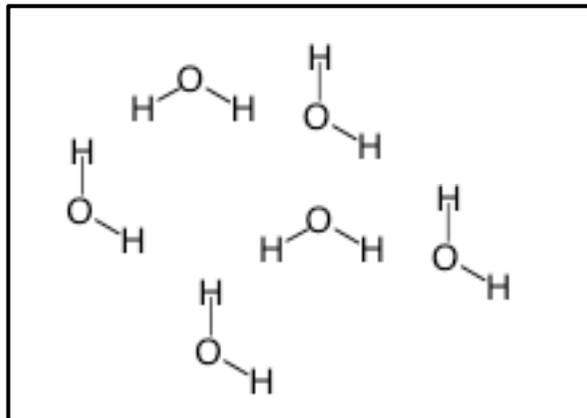
$$\text{ハミルトニアン } H = \boxed{H_0} + \boxed{V_{\text{int}}}$$

真空中の分子（溶質）の
ハミルトニアン

溶質－溶媒相互作用の
ポテンシャル

PCMでは、

1. 溶媒分子を誘電率 ϵ の連続媒質におきかえ、



PCMの形式

溶質分子が溶媒分子に囲まれたとき、

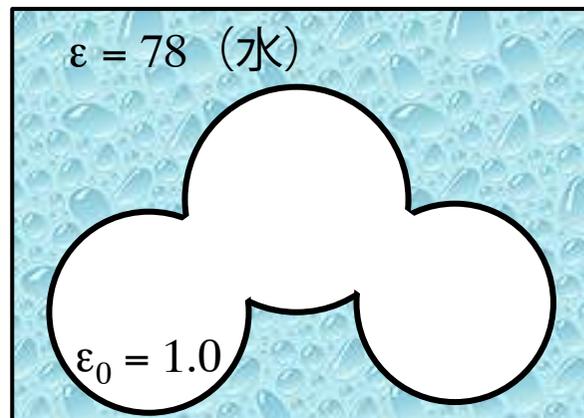
$$\text{ハミルトニアン } H = H_0 + V_{\text{int}}$$

真空中の分子（溶質）の
ハミルトニアン

溶質－溶媒相互作用の
ポテンシャル

PCMでは、

2. 溶質の形にもとづいてcavity（空孔）をつくり、



PCMの形式

溶質分子が溶媒分子に囲まれたとき、

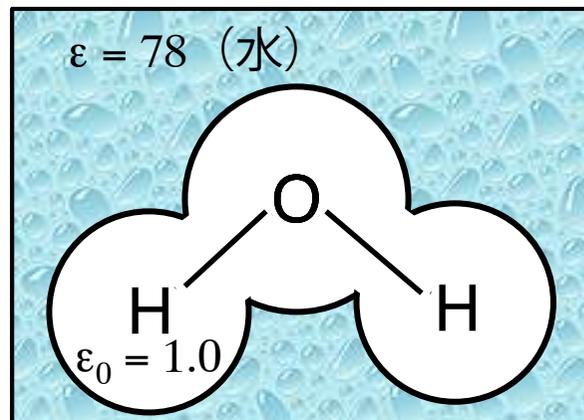
$$\text{ハミルトニアン } H = H_0 + V_{\text{int}}$$

真空中の分子（溶質）の
ハミルトニアン

溶質-溶媒相互作用の
ポテンシャル

PCMでは、

3. cavity（空孔）の中に溶質分子をおく



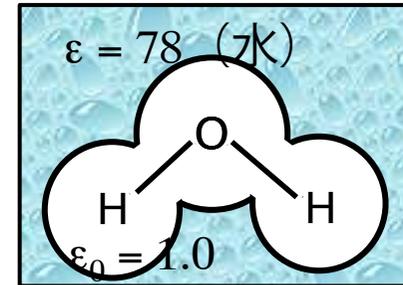
PCMの形式

溶質分子が溶媒分子に囲まれたとき、

$$\text{ハミルトニアン } H = H_0 + V_{\text{int}}$$

真空中の分子（溶質）の
ハミルトニアン

溶質-溶媒相互作用の
ポテンシャル



溶媒効果を溶質の電荷密度と溶質によって分極した連続誘電体の
つくる電場との相互作用として表す(Reaction field法(RF法))

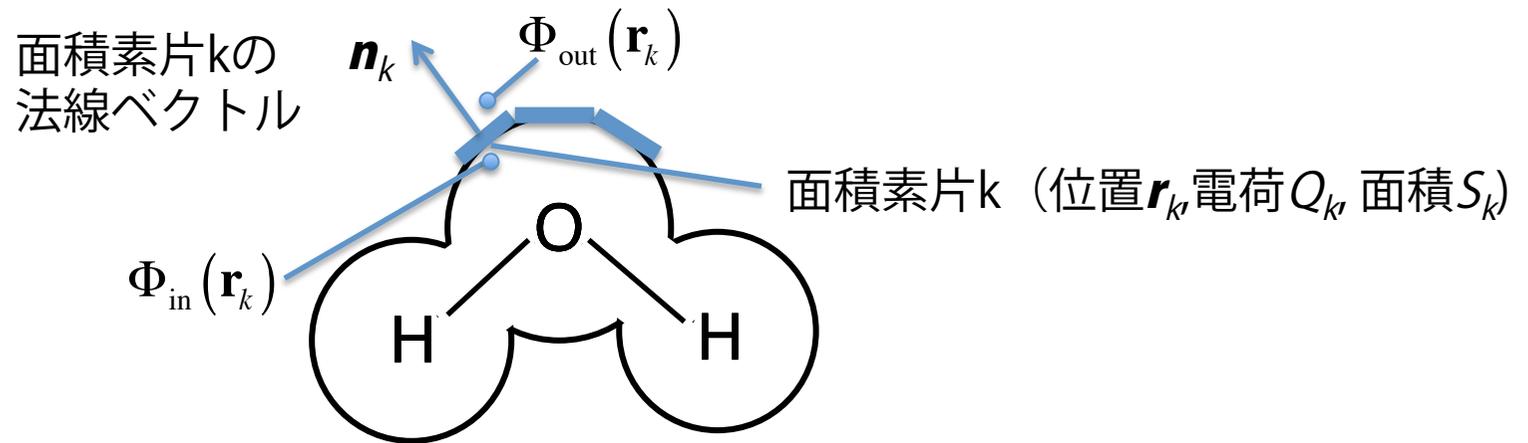
$$V_{\text{int}} = \int \rho_{\text{solute}}(\mathbf{r}) \Phi_{\text{in,solvent}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

溶質の電荷密度

溶質によって分極した溶媒（連続誘電体）の
つくるcavity内の電場

PCMの形式

誘電体をつくる電場は、cavity表面近傍に分布する分極電荷の与える電場に等しい
計算では、cavity表面を面積素片(tessera)にわけて、



$$\Phi_{\text{in,solvent}}(\mathbf{r}) = \sum_k \frac{Q_k}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_k|}$$

Q_k ← 面積素片のもつ電荷

$|\mathbf{r} - \mathbf{r}_k|$ ← 面積素片の位置ベクトル

面積素片のもつ電荷は古典電磁気学から求められる

$$Q_k = \frac{\epsilon_r - 1}{4\pi\epsilon_r} S_k (\nabla \Phi_{\text{in}}(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}_k)$$

比誘電率

面積素片の面積

面積素片の法線ベクトル

cavity内の電場

PCMの形式

cavity内の電場は溶質によるものと溶媒によるものにわけることができる

$$\Phi_{\text{in}}(\mathbf{r}) = \Phi_{\text{in,solute}}(\mathbf{r}) + \Phi_{\text{in,solvent}}(\mathbf{r})$$

溶質の電荷密度により
つくられるcavity内の電場

溶質によって分極した溶媒（連続誘電体）の
つくるcavity内の電場

$\Phi_{\text{in,solvent}}(\mathbf{r})$ の計算には Q_k が必要

Q_k の計算には $\Phi_{\text{in}}(\mathbf{r})$ が必要

$\Phi_{\text{in}}(\mathbf{r})$ の計算には $\Phi_{\text{in,solvent}}(\mathbf{r})$ が必要

くりかえし計算で解く
self-consistent reaction field法
(SCRF法)

III. 金属タンパク質中の補欠分子

生物と金属

バランスを保つことで生物の生命維持に必須のはたらきをする

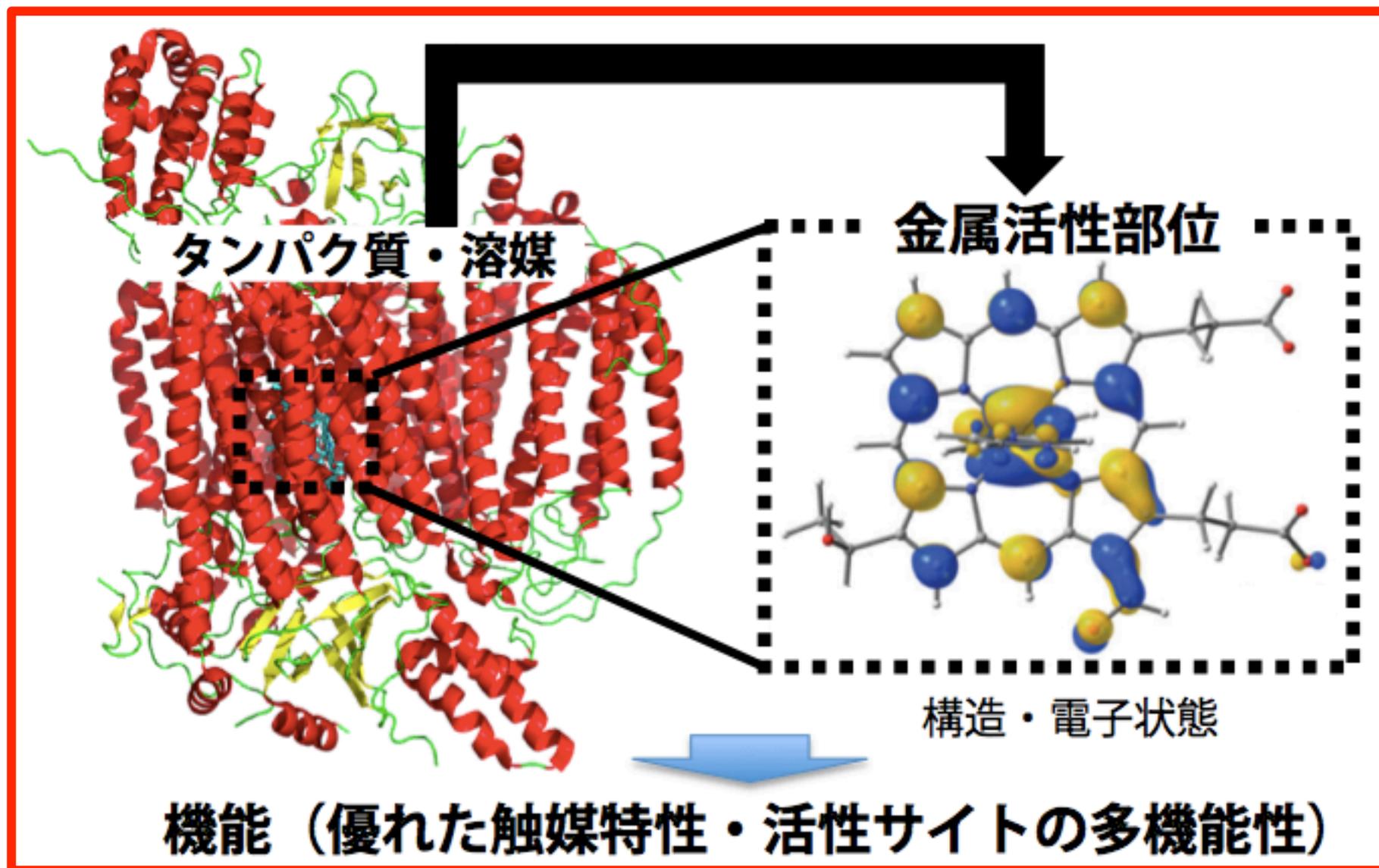
多量	微量	超微量
Na	Fe	Ni
K	Zn	Cr
Mg	Cu	Co
Ca	Mn	Mo
	V	W



呼吸・光合成・窒素固定

どのように金属と生体分子が相互作用（制御）しているか？

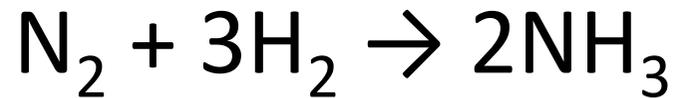
金属タンパク質



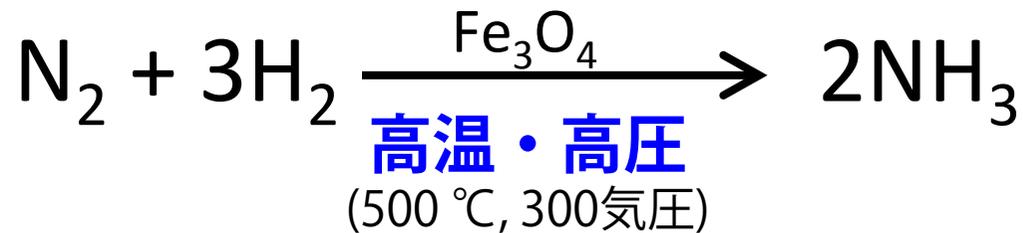
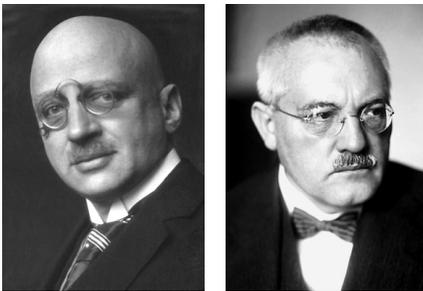
「金属活性部位」とタンパク質が役割分担

金属をもつ生体分子の特徴 (環境にやさしい触媒)

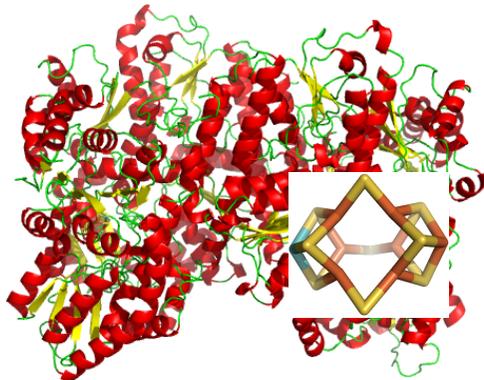
例：窒素（反応しにくい安定な気体）からアンモニアを生成



・ハーバーボッシュ法



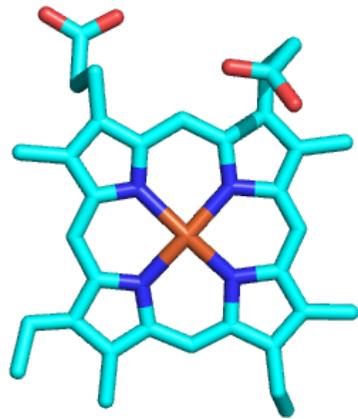
・ニトロゲナーゼ（鉄：Fe, モリブデン：Mo）



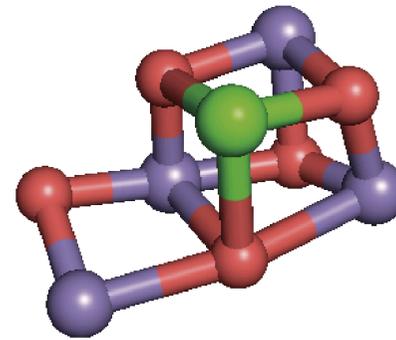
金属タンパク質の機能発現機構？

金属補欠分子

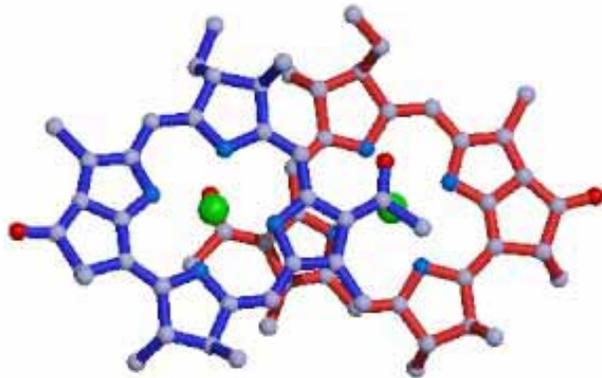
タンパク質の生物活性において重要な、タンパク質に結合する非タンパク質
活性中心として機能を発現する



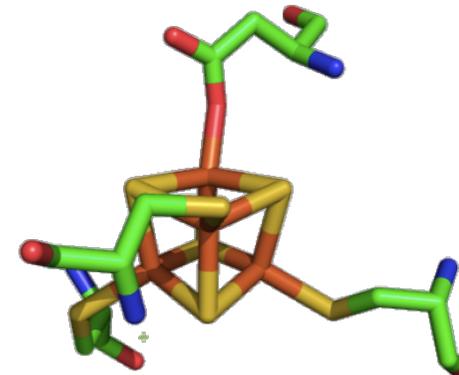
ヘム (Fe)



酸素発生複合体(Mn)



スペシャルペア (Mg)



[4Fe-4S]クラスター (Fe)

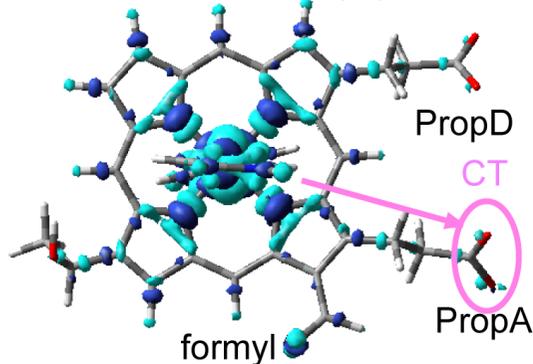
Inside-out アプローチ

1. 金属補欠分子固有の電子構造を調べる
2. タンパク質中での電子構造を調べる
3. 1と2を比較する

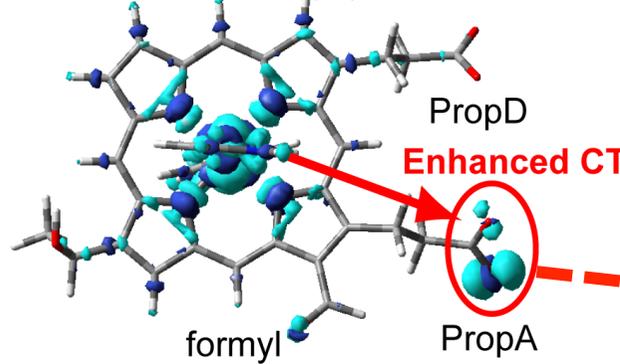


static effects (構造歪み、静電相互作用)
dynamic effects (ゆらぎ)

(例) シトクロムc酸化酵素のヘム *a* in CoO
タンパク質なし



タンパク質あり



Takano and Nakamura,
J. Comput. Chem. (2010)

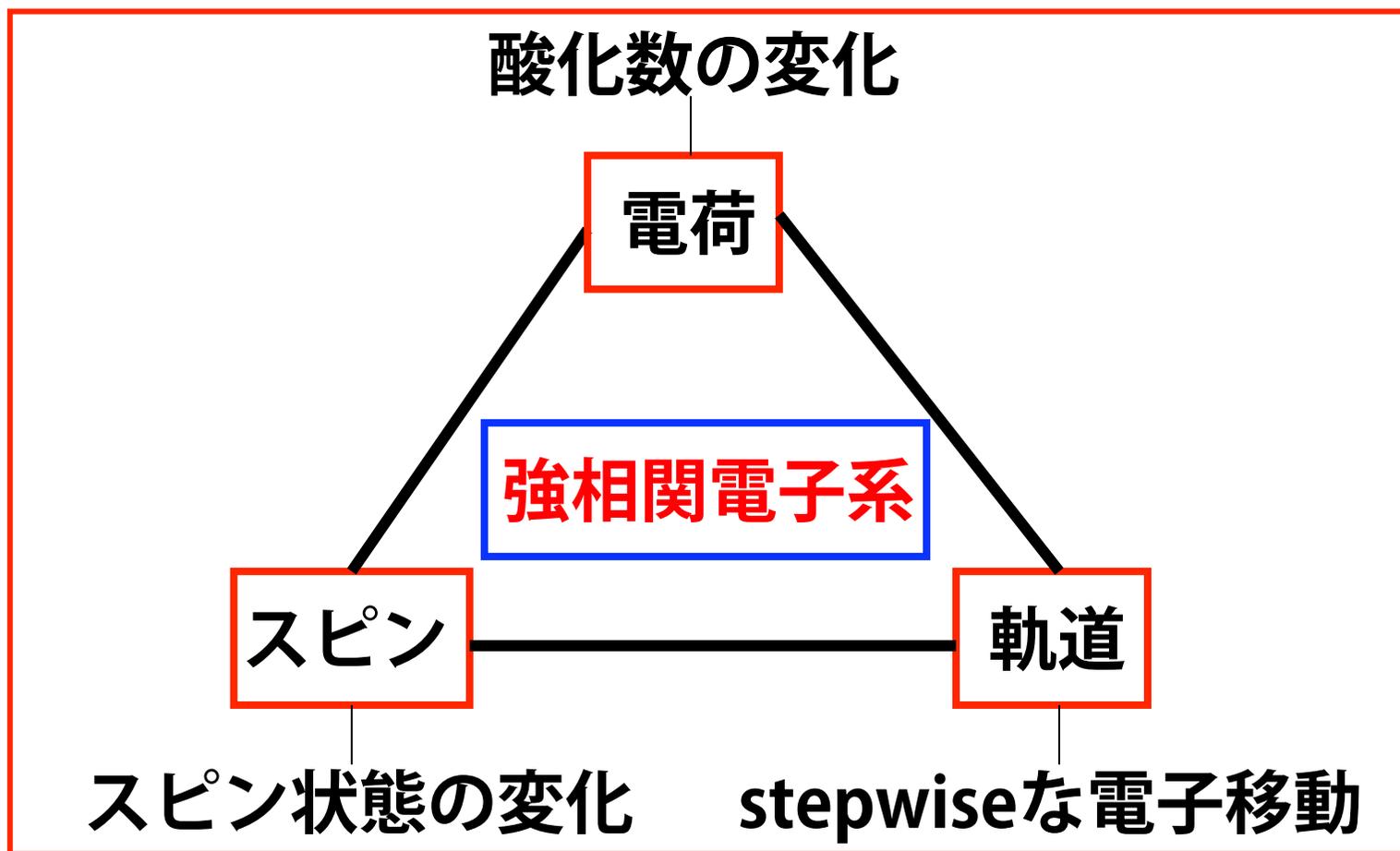
タンパク質は電荷移動を強める

PropAの電荷変化がプロトン移動のトリガー

■ increase of charge density

■ decrease of charge density

遷移金属と生体分子の相互作用



軌道・電荷・スピンの協同的影響

→ 理論的取り扱いが非常に困難

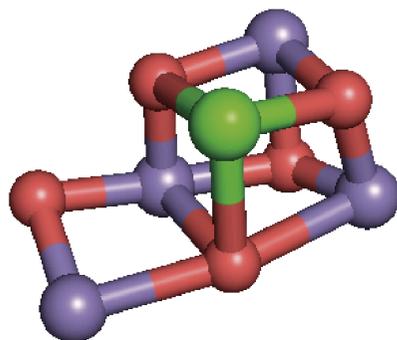
強相関電子系

金属イオンの電子間にはたらく強いクーロン反発相互作用



さまざまな電子配置・電子相関を考慮にいれないといけない

(例) 酸素発生複合体 (Mn_4CaO_5 クラスタ)



可能な電子配置数

Mnの3d軌道

0の2p軌道



約100京通り！



ab initio DMRG法で可能になった

Density Functional Theory (DFT)

$$E = E_T + E_{NE} + E_{NN} + E_{EE}$$

In DFT

$$E_{DFT} = E_{Ts} + E_{NE} + E_{NN} + E_J + E_{xc}$$

Approximation

厳密な交換相関汎関数はわからない

E_{Ts} : kinetic energy of non-interacting system

E_{xc} : exchange-correlation energy

Exchange-Correlation Energy

The exchange-correlation energy has the form:

$$E_{xc} = \underbrace{(E_T - E_{Ts})}_{\text{Correction of kinetic energy}} + \underbrace{(E_{EE} - E_J)}_{\text{Correction of electron-electron interaction}}$$

DFTの精度は**交換相関汎関数項**に依存する

DFTの利点

Excellent performance-to-cost ratio !

performance	ex. Mean absolute error of heat of formation for the G2 dataset (kcal/mol)	
DFT	3.0 (B3LYP), 7.1(BLYP), 90.8 (SVWN)	
HF	149.2	
MP2	23.8	
CC	11.5	
cost	ex. Benzene (C ₆ H ₆) single point	
DFT	O(N ³)~O(N ⁴)	1 min 38 sec (SVWN), 2 min 20 sec (BLYP)
HF	O(N ⁴)	1 min 48 sec
MP2	O(N ⁵)	2 min 36 sec
CC	O(N ⁷)	2 hours 29 min 20 sec

Xu, X. and Goddard III, W. A. , *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 2673-2677.
Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*, 2nd ed. Wiley (2007)

DFTの欠点

Obscure systematic improvability

There is **not clear path to the exact solution** of the Schrödinger eq., since DFT show very good accuracy for a wide range of applications due to **the error cancellation**.

DFTの欠点

Obscure systematic improvability

There is **not clear path to the exact solution** of the Schrödinger eq., since DFT show very good accuracy for a wide range of applications due to **the error cancellation**.



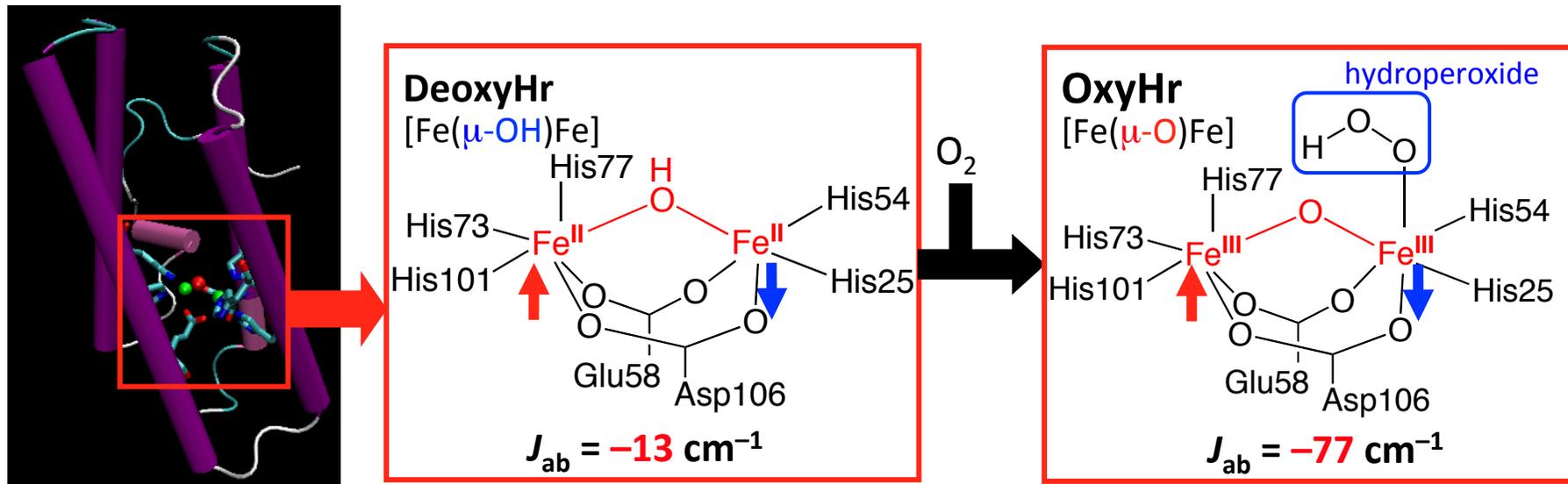
**DFTの交換相関汎関数のチェックが必要！
(特に遷移金属系)**

III-1.酸素運搬タンパク質ヘムエリスリン

Takano, Y.; Yamaguchi, K.; Nakamura, H. *Int. J. Quantum Chem.* **2013**, *113*, 497–503

ヘムエリスリン

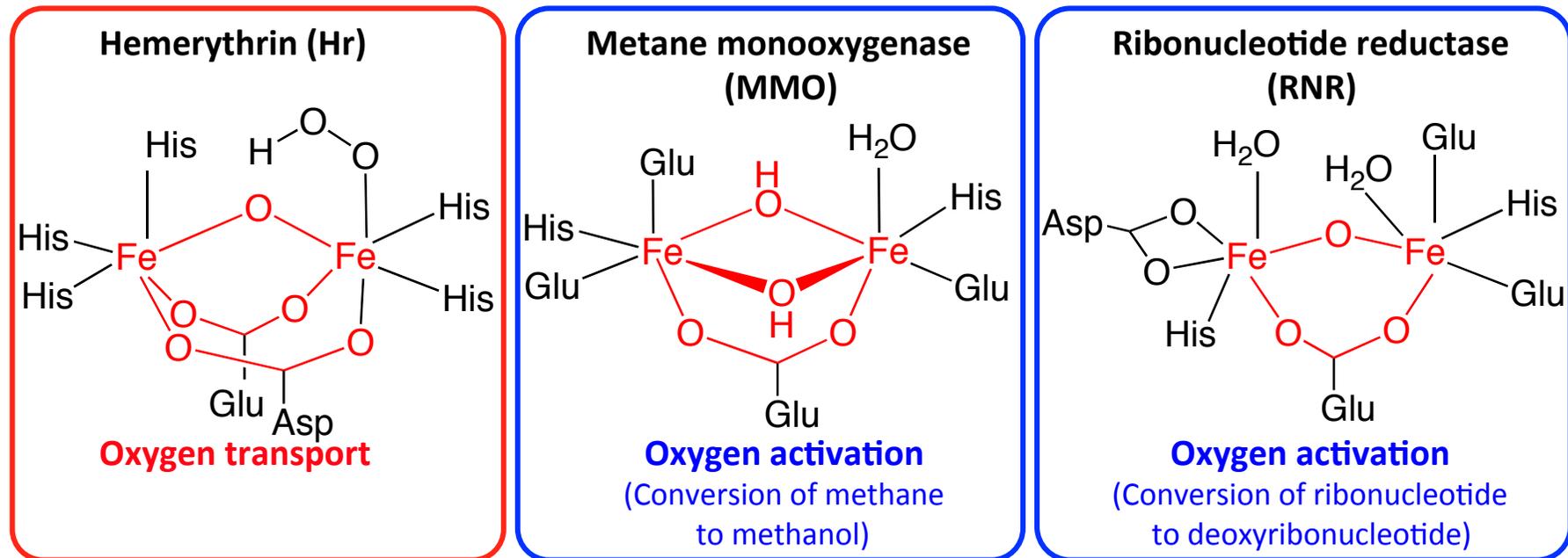
Hr is an **oxygen transport protein** found in several marine invertebrates.



In the reaction with molecular oxygen, two electrons from the Fe^{II}–Fe^{II} center and a proton from the bridging μ -OH group are transferred to O₂ binding to the five-coordinated Fe center, yielding the μ -O bridged diferric site possessing a terminal hydroperoxide (oxyHr).

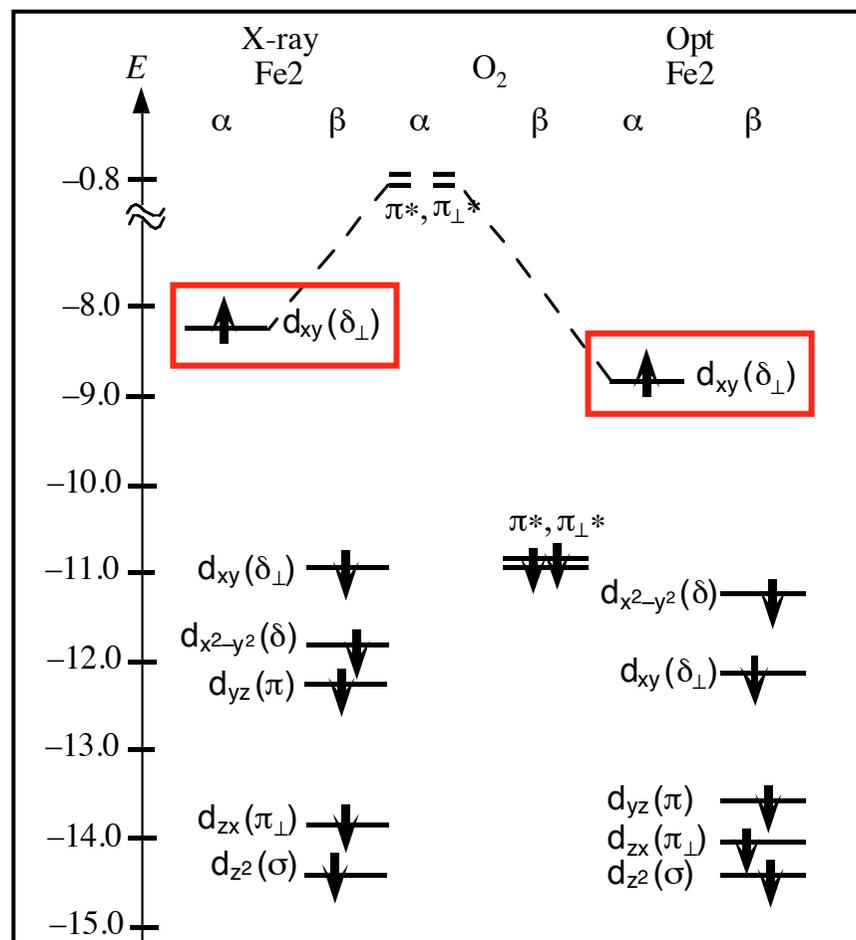
二核鉄活性中心

Diiron active sites with μ -O and/or μ -OH bridges are found in many proteins.



The structure of the active site are similar to each other,
but the functions are different.

以前の研究



タンパク質環境は活性中心の構造を歪めることで、
金属のd軌道のエネルギー準位を制御し酸素結合を可能にしている

目的

ヘムエリスリンのタンパク質環境による
静電相互作用は
酸素運搬機能にどのようなはたらくのか？

アイデア

タンパク質環境

||

タンパク質環境を構成
する原子電荷との
直接の静電相互作用

+

活性中心の電子状態に
よって誘起される
原子電荷の揺らぎ
(分極効果)

MM

PCM

手法の選択

How do we determine an appropriate broken-symmetry theoretical treatment?

1. Use a method which many people use.

→ **UB3LYP**

UB3LYP provides very accurate results for organic systems.

But **how about transition metal systems?**

2. Use a method which can reproduce experimental data.

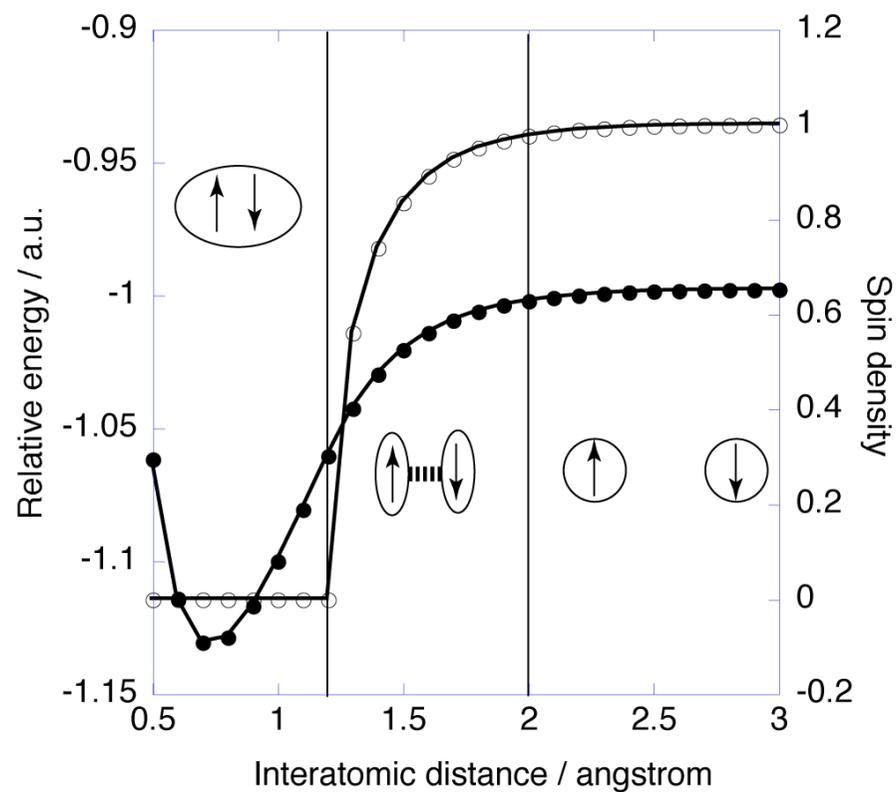
Magnetic coupling constants (J_{ab}) were reported.

(OxyHr: -77 cm^{-1} , DeoxyHr: -13 cm^{-1})

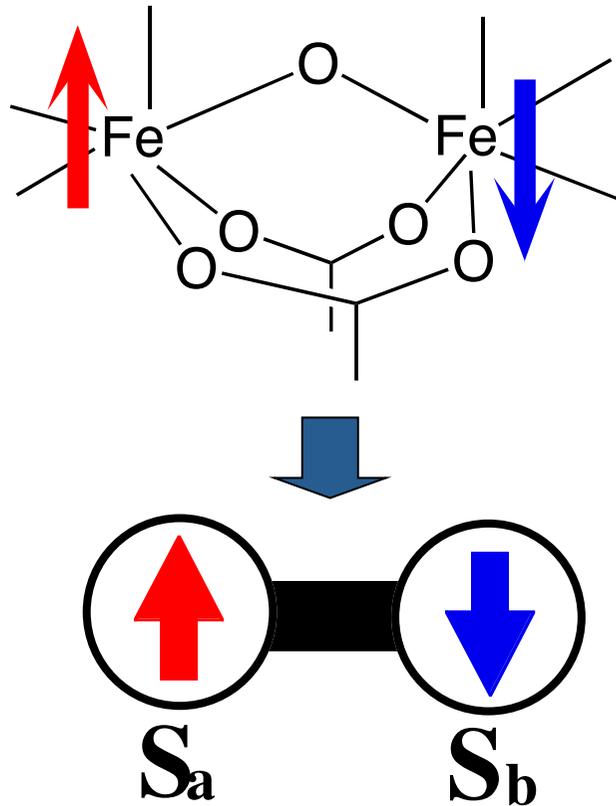
How to calculate magnetic coupling constants?

化学結合と磁氣的相互作用

◆ Example (H_2 molecule)



Magnetic Coupling Constants, J_{ab}



Heisenberg Hamiltonian

$$H = -2 \sum J_{ab} \mathbf{S}_a \cdot \mathbf{S}_b$$

◆ J_{ab} values

$$J_{ab} = \frac{E_{\text{LS}} - E_{\text{HS}}}{\langle S^2 \rangle_{\text{HS}} - \langle S^2 \rangle_{\text{LS}}}$$

$J_{ab} > 0$: ferromagnetic
 $J_{ab} < 0$: antiferromagnetic

Each iron site is regarded as a spin site.

Magnetic coupling constants, J_{ab} , can be calculated using the Heisenberg hamiltonian.

計算方法

◆ Electronic Energy

$$E = E^T + E^V + E^J + \text{EXC}$$

E^T Kinetic energy term

E^V Nuclear-electron attraction

E^J Coulomb integral

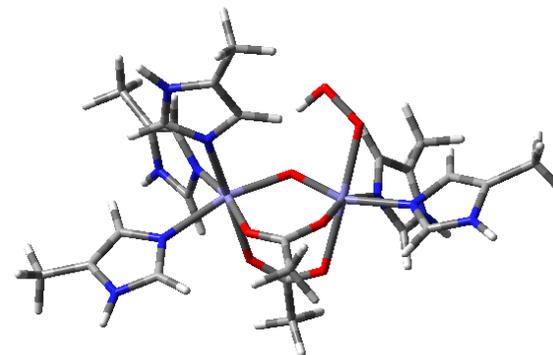
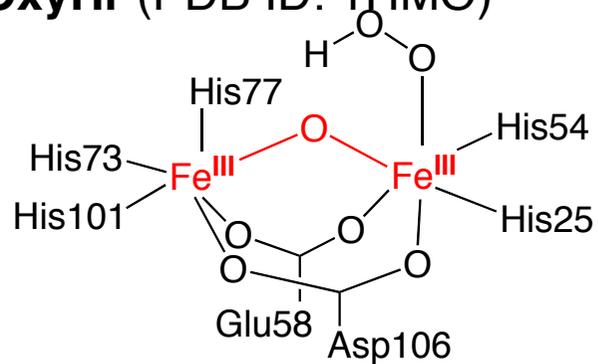
EXC Exchange-correlation functional

$$\text{EXC} = C_1 E^{\text{HF}} + C_2 E^{\text{Slater}} + C_3 E^{\text{Becke}} + C_4 E^{\text{VWN}} + C_5 E^{\text{LYP}}$$

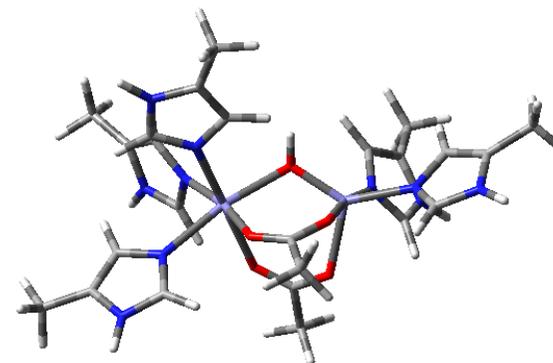
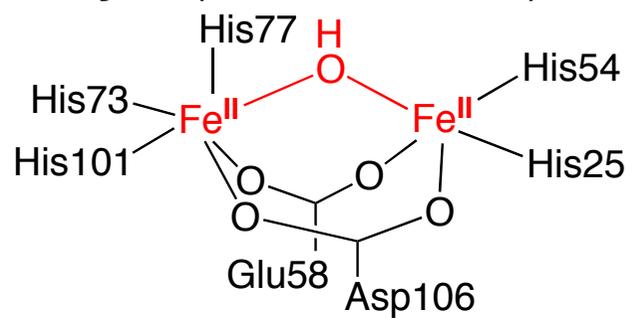
	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
UHF	1.0	0	0	0	0
UB2LYP	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0
UB3LYP	0.2	0.8	0.72	1.0	0.81
UB3LYP*	0.15	0.85	0.72	1.0	0.81
UBLYP	0	1.0	1.0	1.0	1.0

モデル

OxyHr (PDB ID: 1HMO)

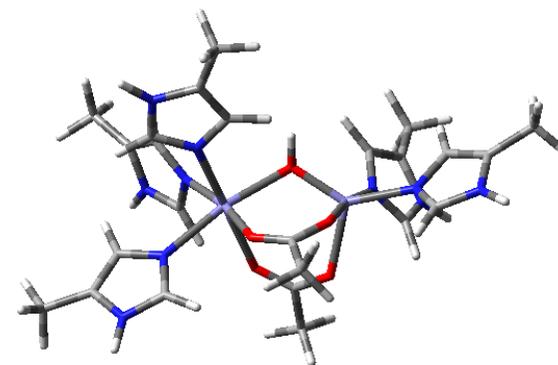


DeoxyHr (PDB ID: 1HMD)



His → methyl imidazole
Asp, Glu → acetate

Magnetic Coupling Constants, J_{ab}



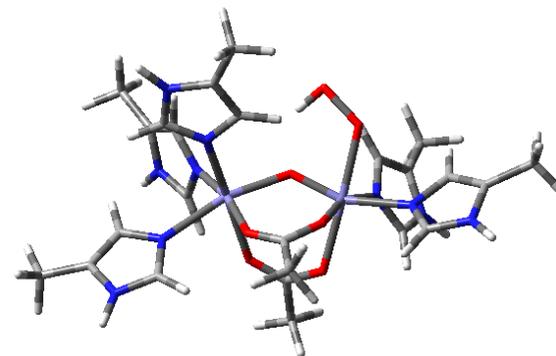
DeoxyHr (Exptl.: -14 cm^{-1})

Solvation	UHF	UBHandHLYP	UB3LYP	UBLYP
真空	-3.49	-10.4	-145.1	-396.1
PCM	-3.59	-10.6	-128.2	-326.4
PCM + MM	-3.58	-10.6	-137.9	-398.8

UBHandHLYPは妥当的な磁氣的相互作用をあたえる

Magnetic Coupling Constants, J_{ab}

OxyHr (Exptl.: -77 cm^{-1})



Solvation	UHF	UBHandHLYP	UB3LYP	UBLYP
真空	-14.1	-49.0	-145.1	-396.1
PCM	-17.2	-64.0	-128.2	-326.4
PCM + MM	-16.7	-64.4	-137.9	-398.8

PCM + MM、PCMは妥当的な磁氣的相互作用をあたえる

Orbital Energy Gap

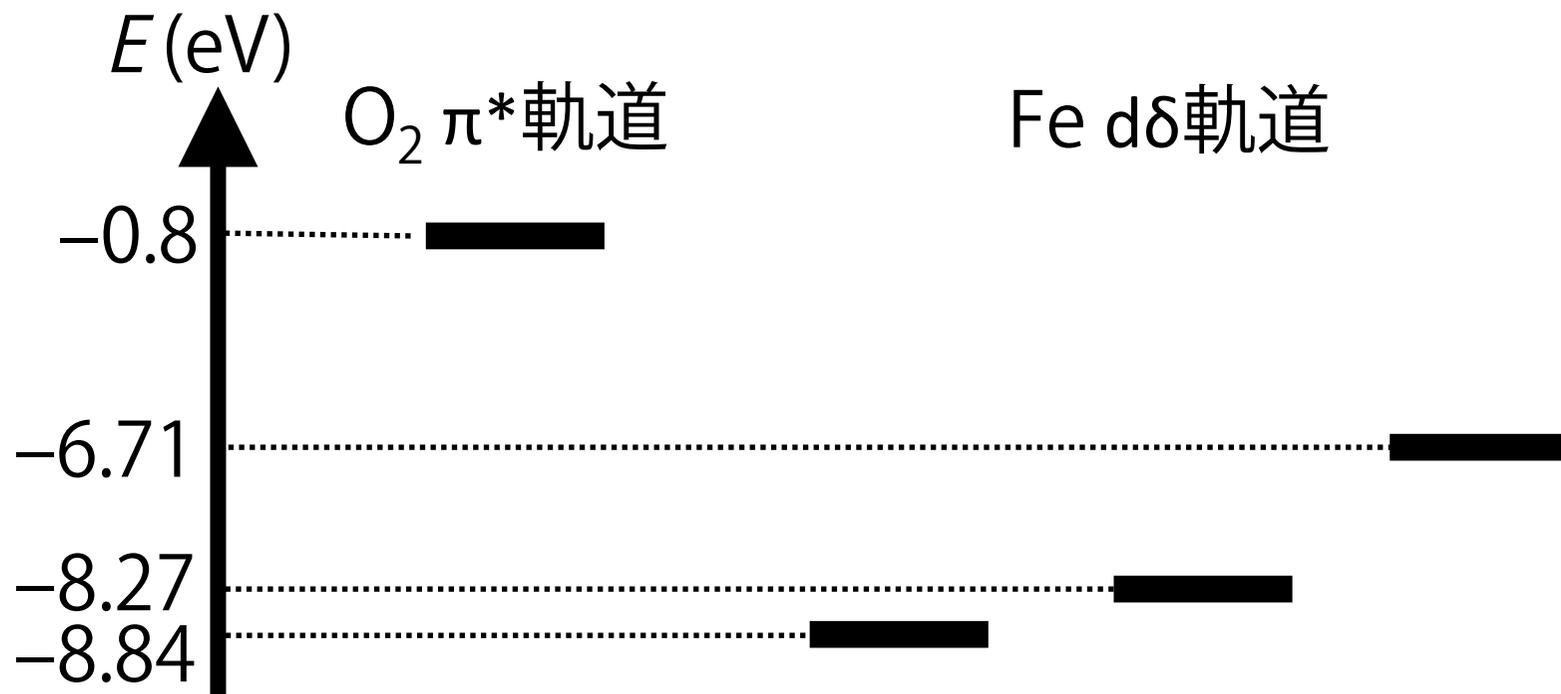
Table 5. Orbital energy gap (ΔE)^[a] between d_{xy} orbital at the Fe²⁺ ion of 2 and π^* orbital of O₂ molecule at the UBHandHLYP level of theory.

Solvation	ΔE
Gas ($\epsilon = 1$) (opt)	-8.84
Gas ($\epsilon = 1$) (X-ray)	-8.27
PCM ($\epsilon = 4$)	-6.82
PCM ($\epsilon = 10$)	-6.58
Point charge ($\epsilon = 1$)	-7.82
Point charge + PCM ($\epsilon = 4$)	-6.71
Point charge + PCM ($\epsilon = 10$)	-6.54

[a] Orbital energy gaps are shown in eV.

タンパク質環境による静電相互作用は活性中心の、
金属のd軌道のエネルギー準位を制御し酸素結合に寄与している

Orbital Energy Gap



	Opt	X-ray	X-ray+PCM +MM
タンパク質による構造歪み	×	○	○
タンパク質による静電相互作用	×	×	○
$O_2 \pi^*$ 軌道との軌道相互作用	弱	← 強 →	

まとめ

1. BHandHLYP法はOxyHrとDeoxyHrの双方で妥当的な磁氣的相互作用を与えた
2. ヘムエリスリンの蛋白質環境による静電相互作用は活性中心の金属のd軌道のエネルギー準位を制御し酸素結合に寄与している

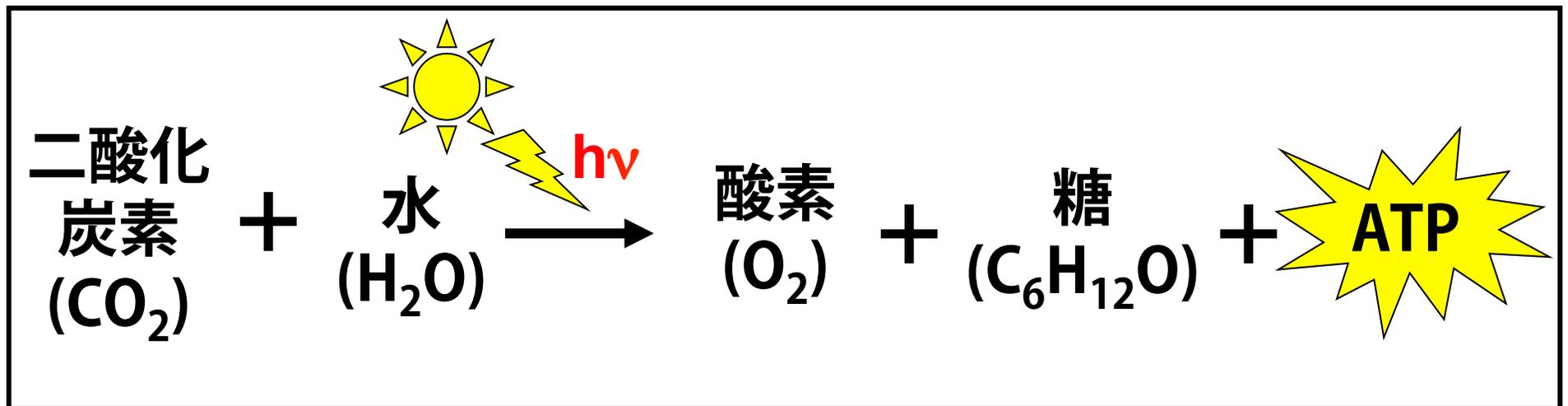
III-2. 光合成反応中心スペシャルペア

Yamasaki, H.; Nakamura, H.; Takano, Y. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *447*, 324–329

Yamasaki, H.; Takano, Y.; Nakamura, H. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 13923–13933

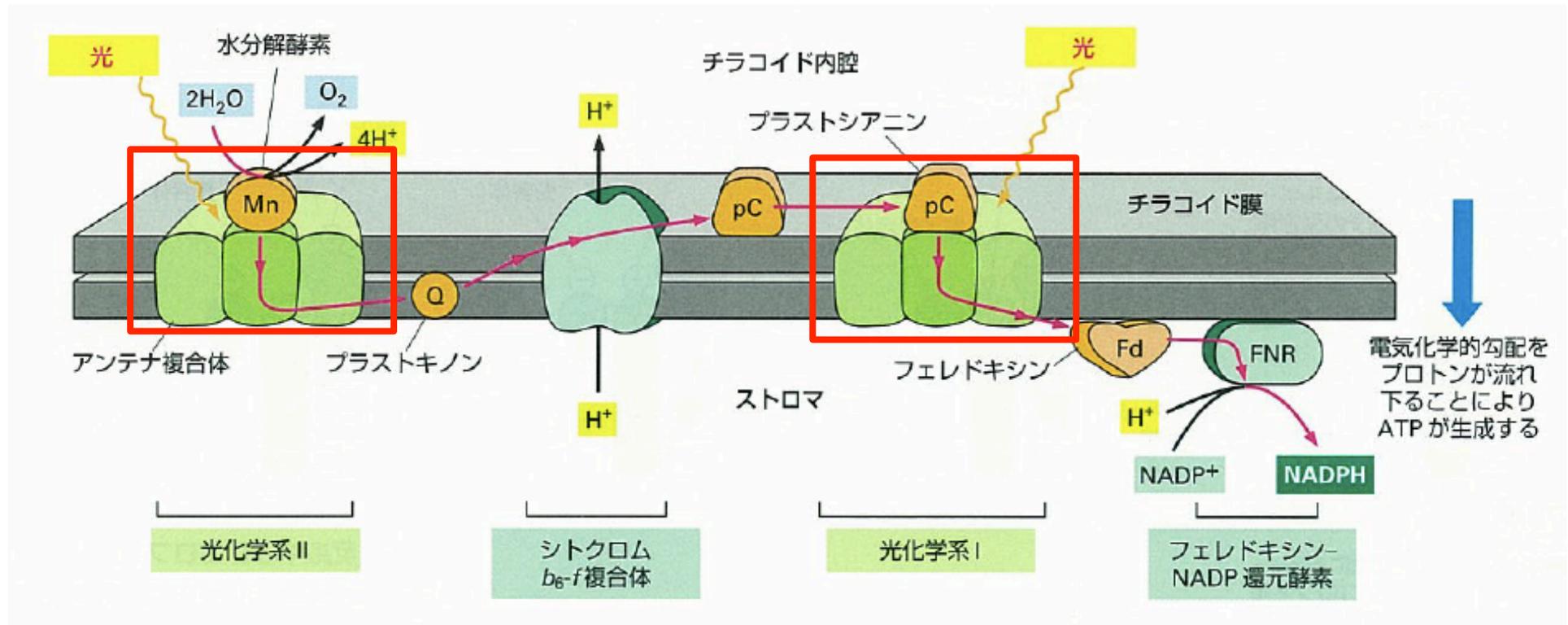
光合成

植物などの光合成色素をもつ生物がおこなう、
光エネルギーを化学エネルギーに変換する生化学反応



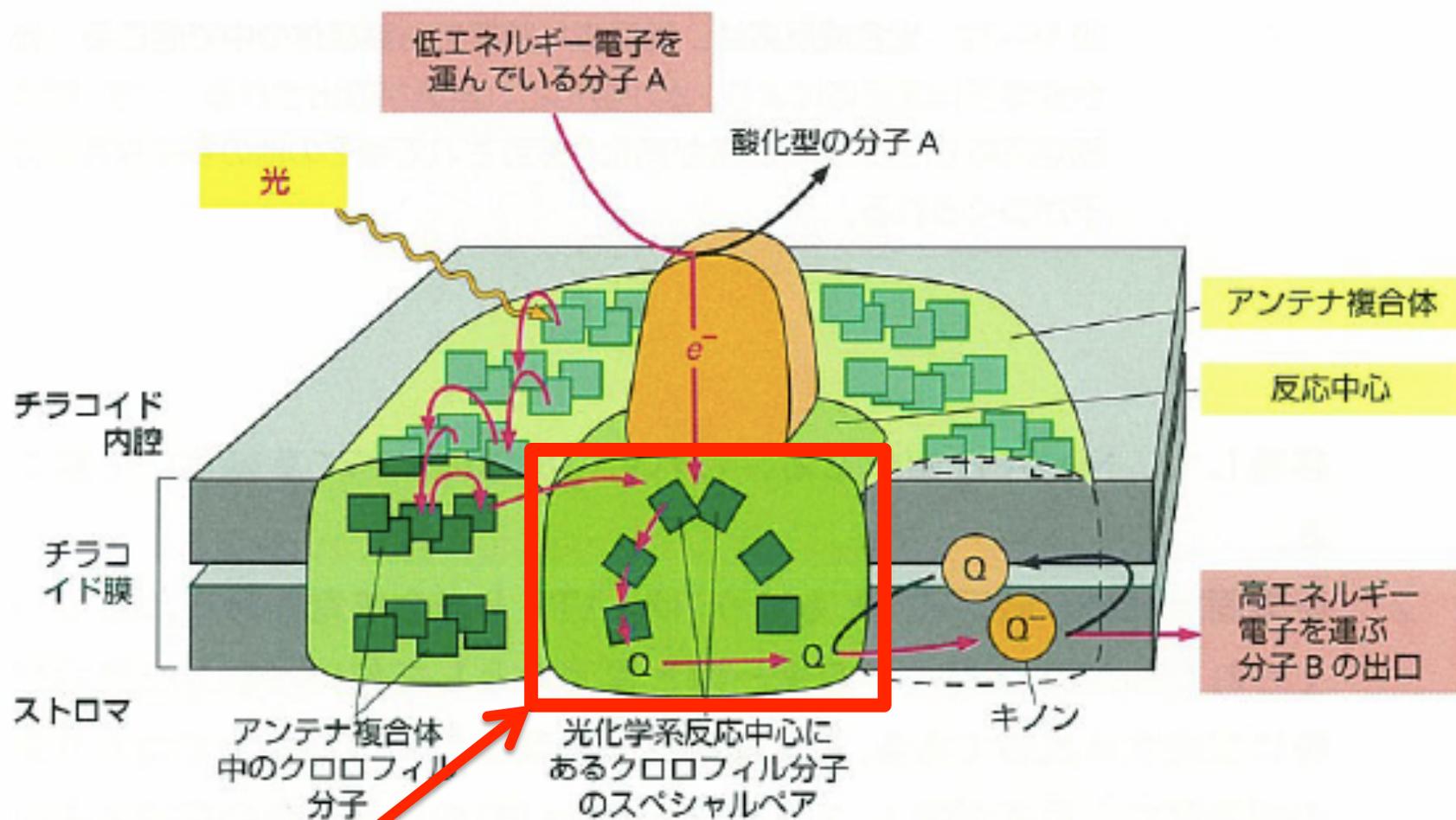
光合成電子伝達反応 (明反応) + 炭素固定反応 (暗反応)

光合成電子伝達反応（明反応）



数々のタンパク質複合体により構成されている

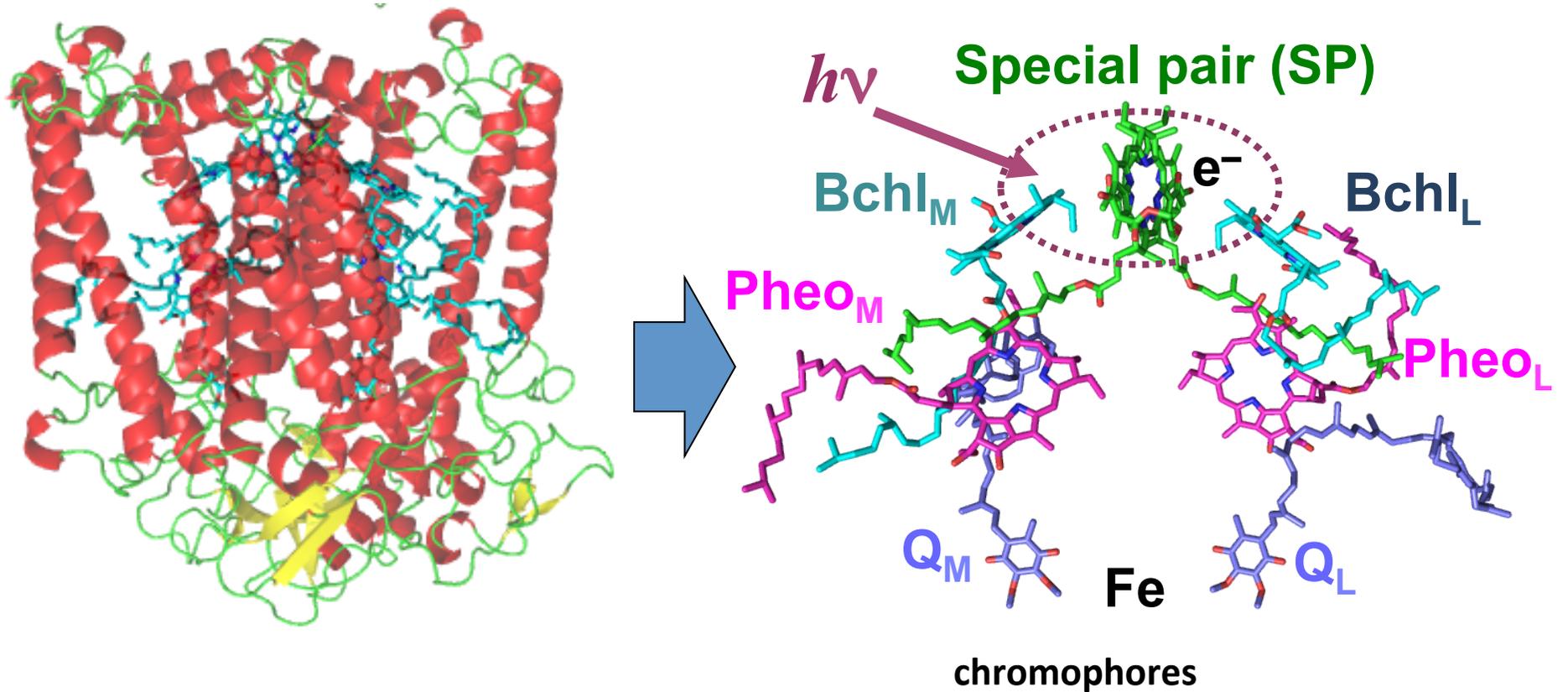
光化学系



反応中心: 光エネルギーを電子エネルギーに変換

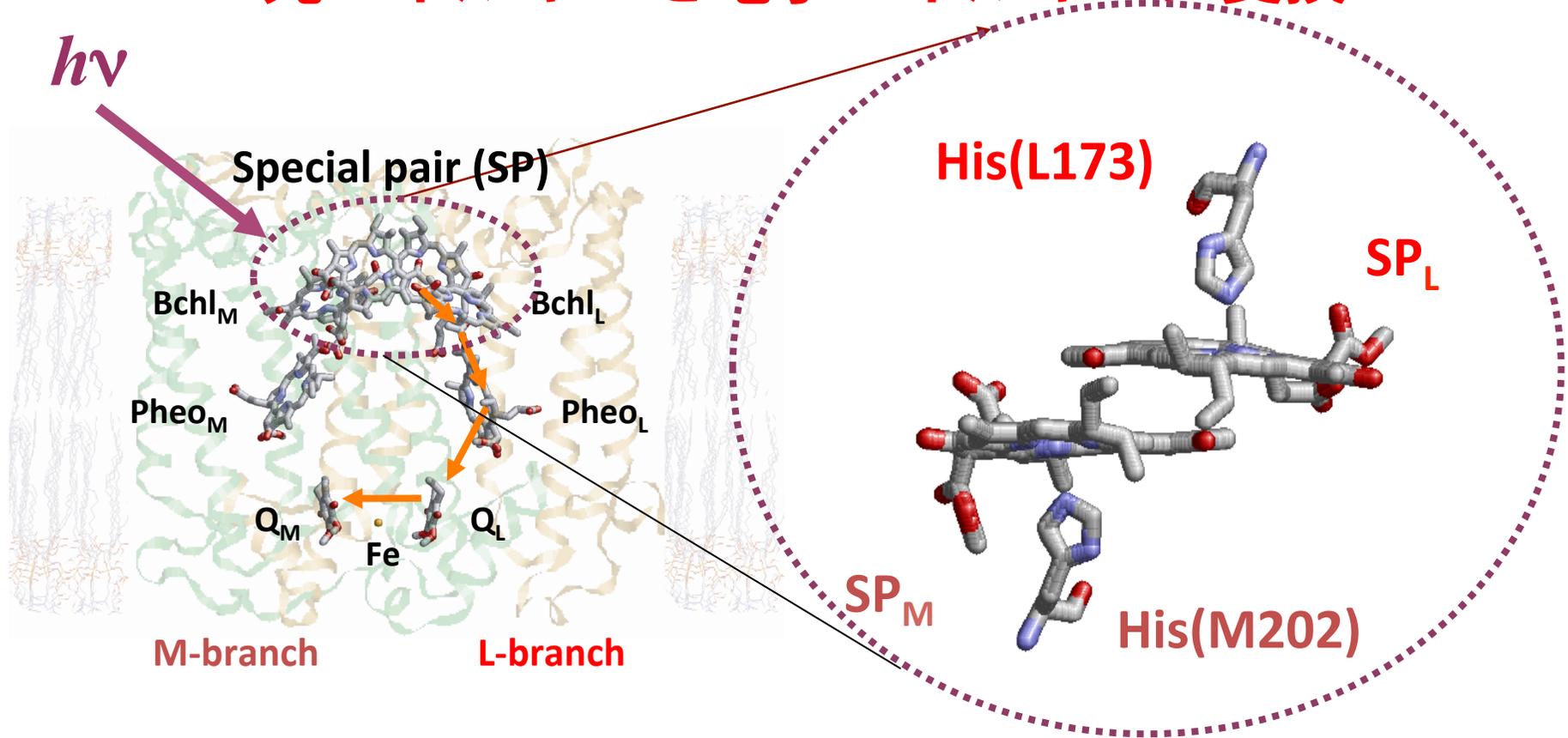
光合成反応中心

光エネルギーを電子エネルギーに変換
(量子収率 > 0.8)



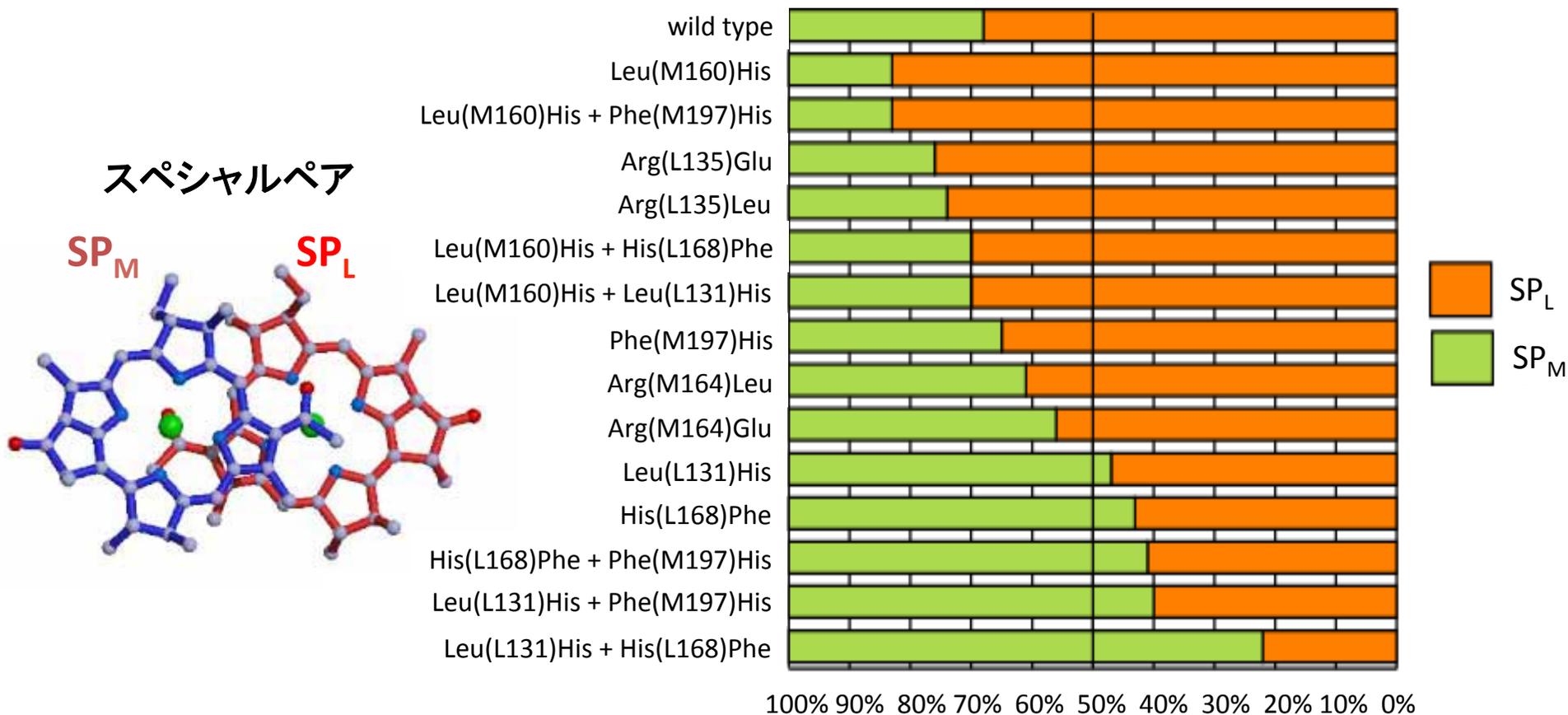
光合成反応中心

光エネルギーを電子エネルギーに変換



色素が疑似二回対称性を持つにもかかわらず
電子移動経路は一方向

スペシャルペアカチオンラジカルの スピン密度



スペシャルペアカチオンラジカルのスピン密度は非対称

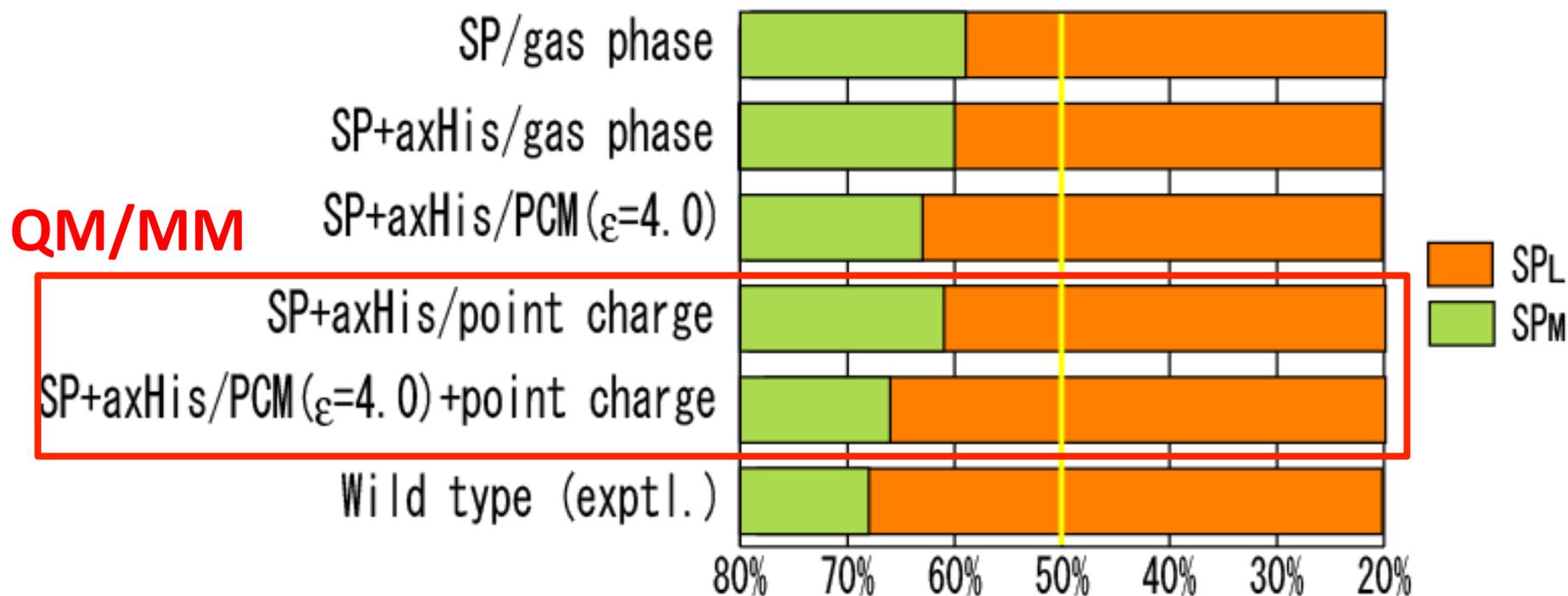
目的

スペシャルカチオンラジカルの
スピン密度の非対称性の原因は何か？



光合成反応中心の非対称な電子移動

タンパク場の効果

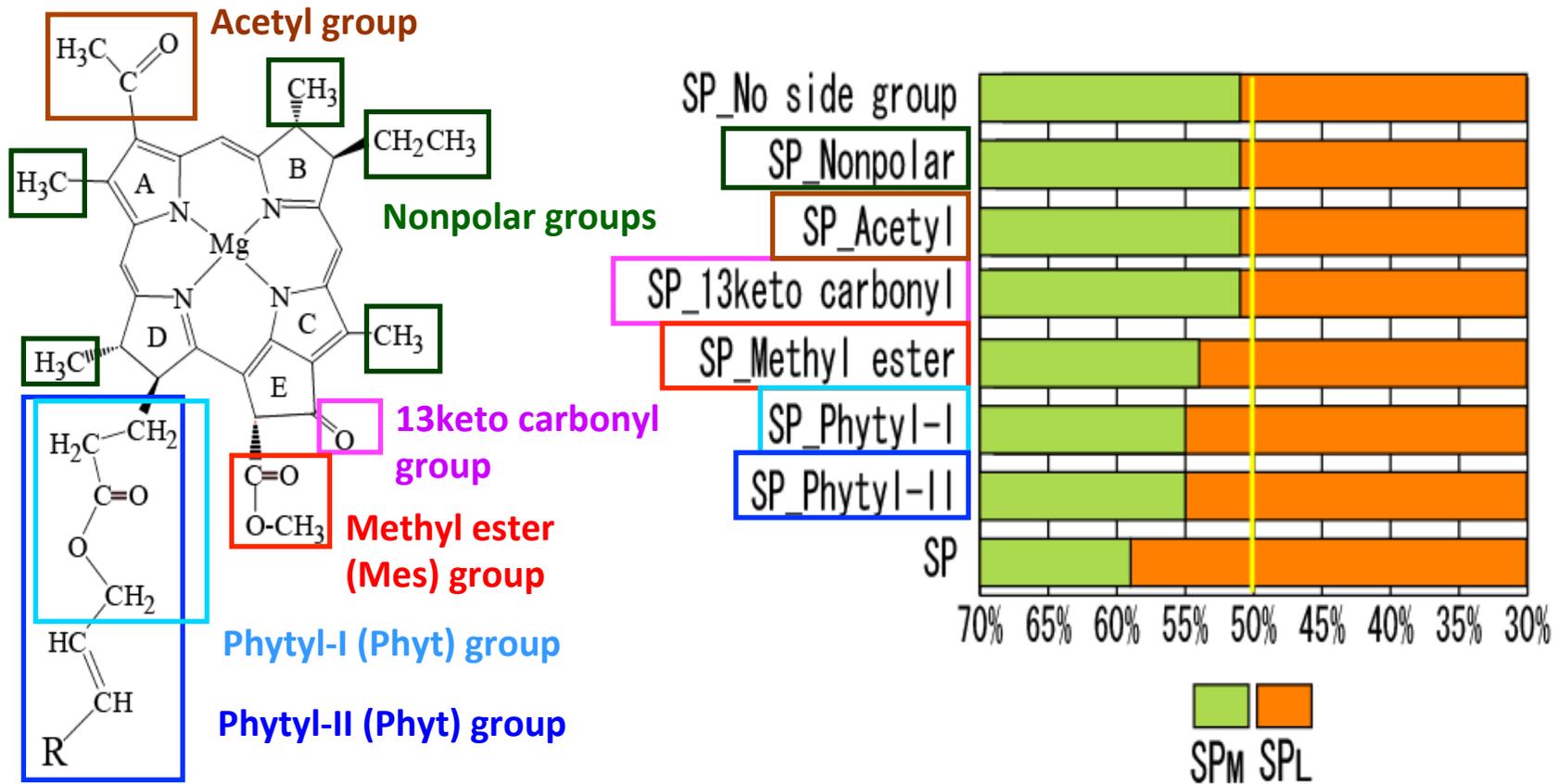


- スピン密度の偏りが再現された
- スペシャルペア単体でもスピン密度に偏りが生じている
- タンパク質の静電相互作用がスピン密度の非対称性が強める

Yamasaki, H.; Nakamura, H.; Takano, Y. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *447*, 324–329

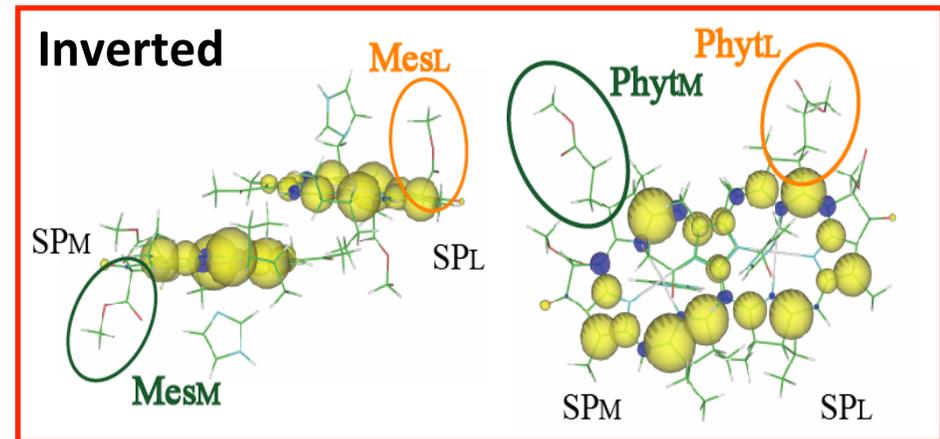
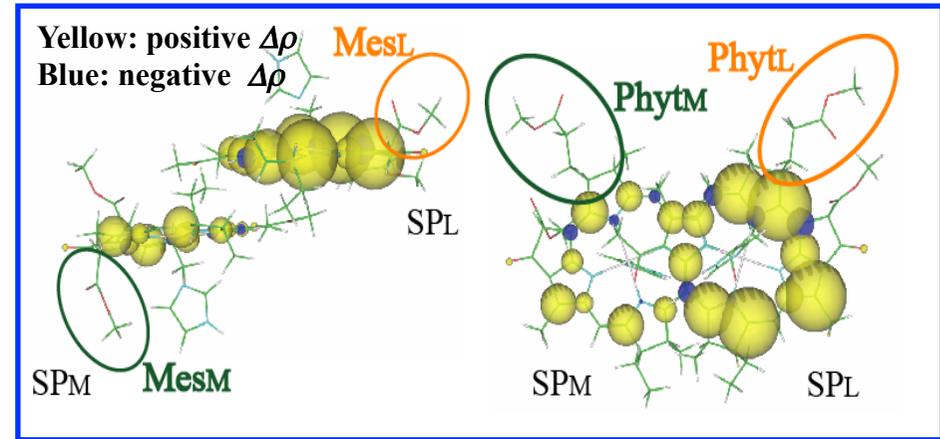
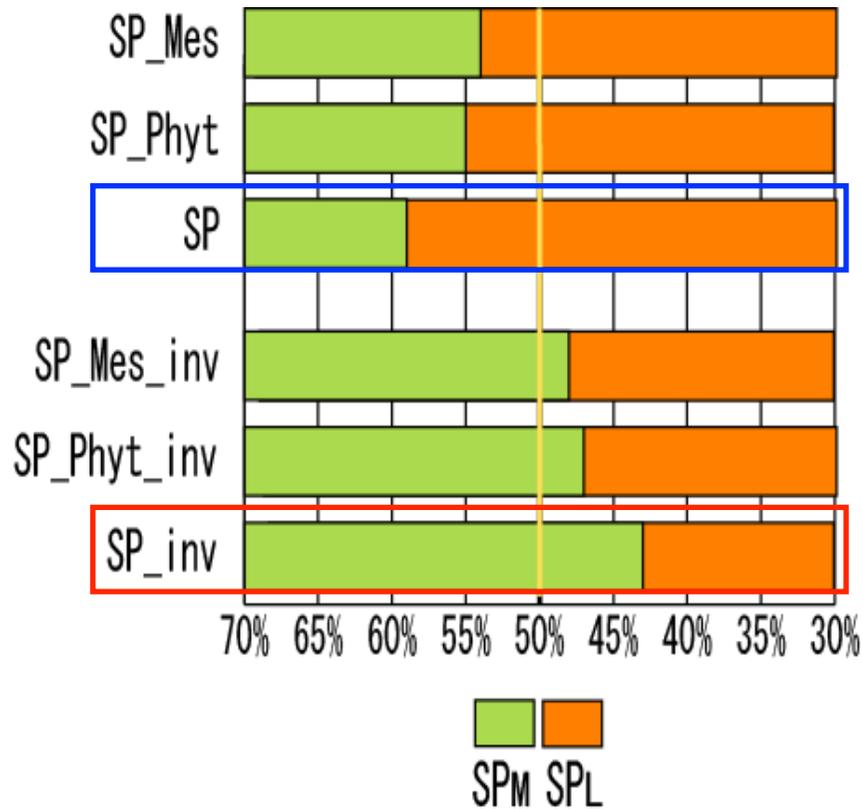
[QM]方法:UB3LYP 基底関数6-31G(d)(0.25) [MM] AMBER96

側鎖の影響

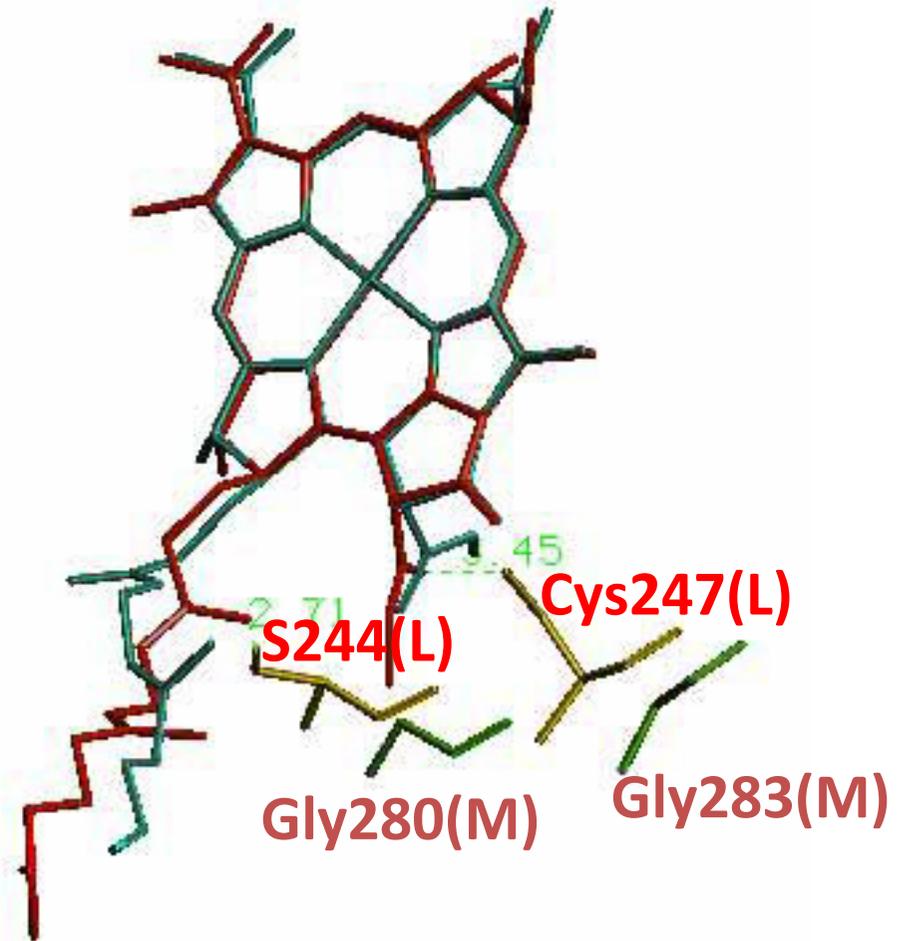
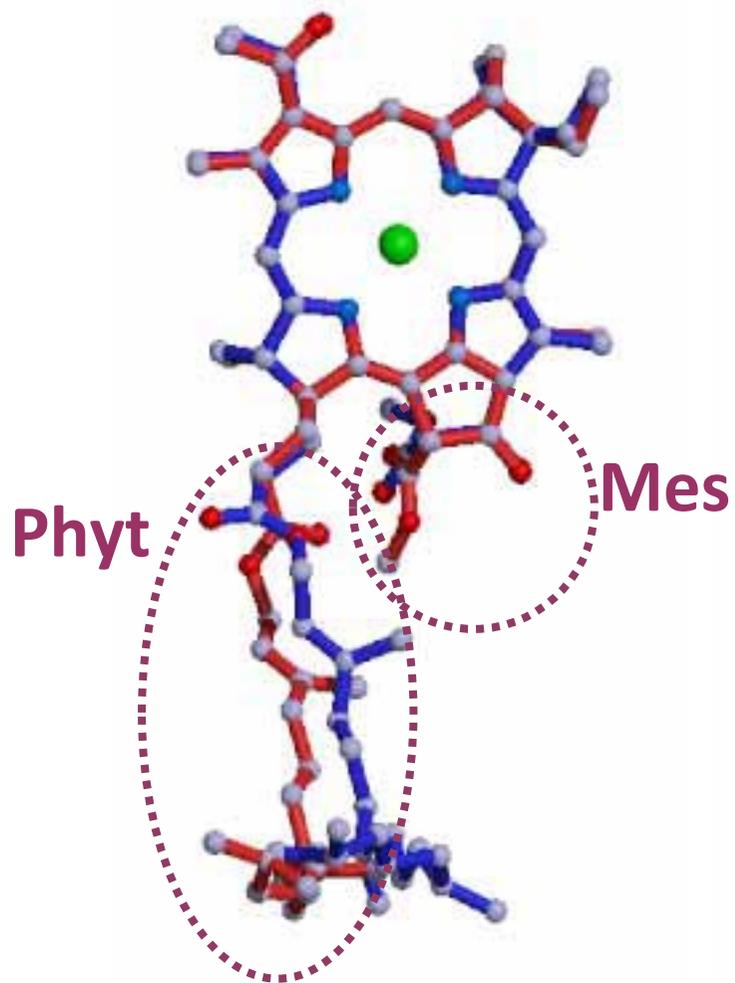


Mes基とPhyt基の配向の違いにより
 スペシャルペアの電子構造の非対称性が生じた

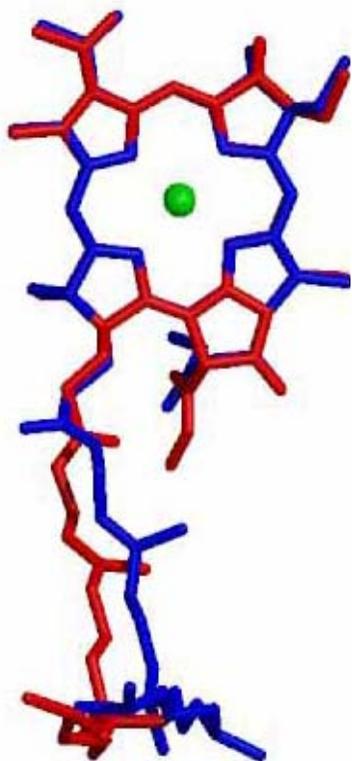
側鎖の影響



Mes基とPhyt基の配向が異なる

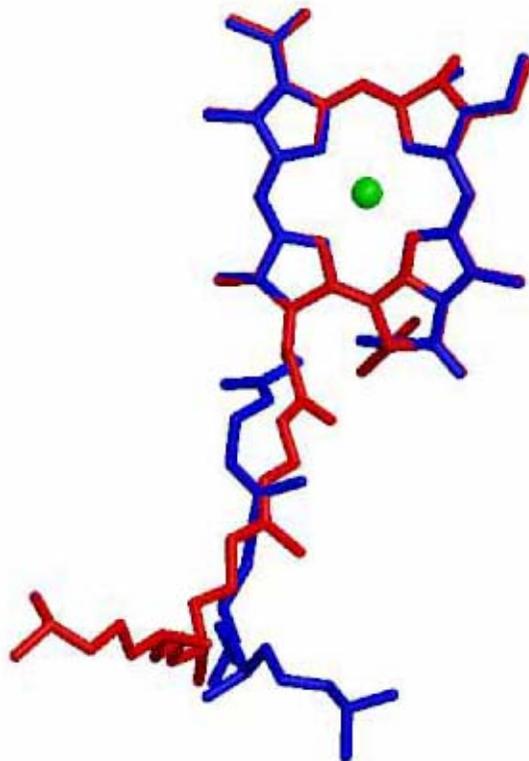


配向の違いは保存されている



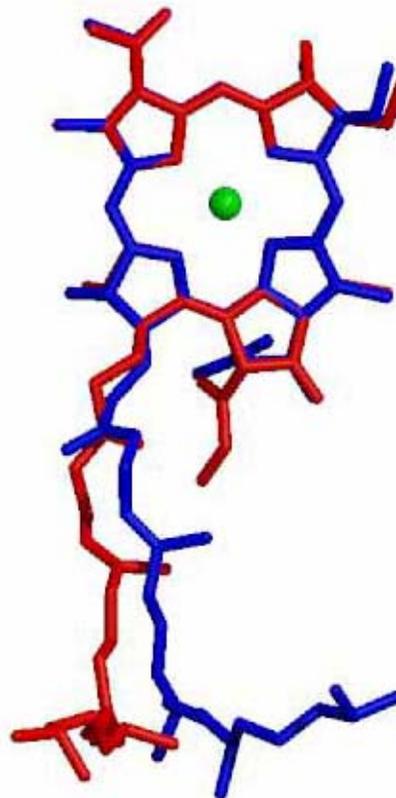
1aig

Rhodospira
rubra



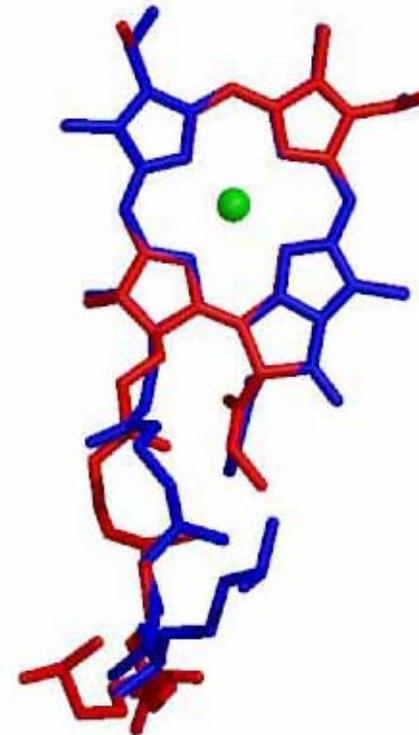
2i5n

Rhodospira
rubra



1eys

Rhodospira
rubra



2axt

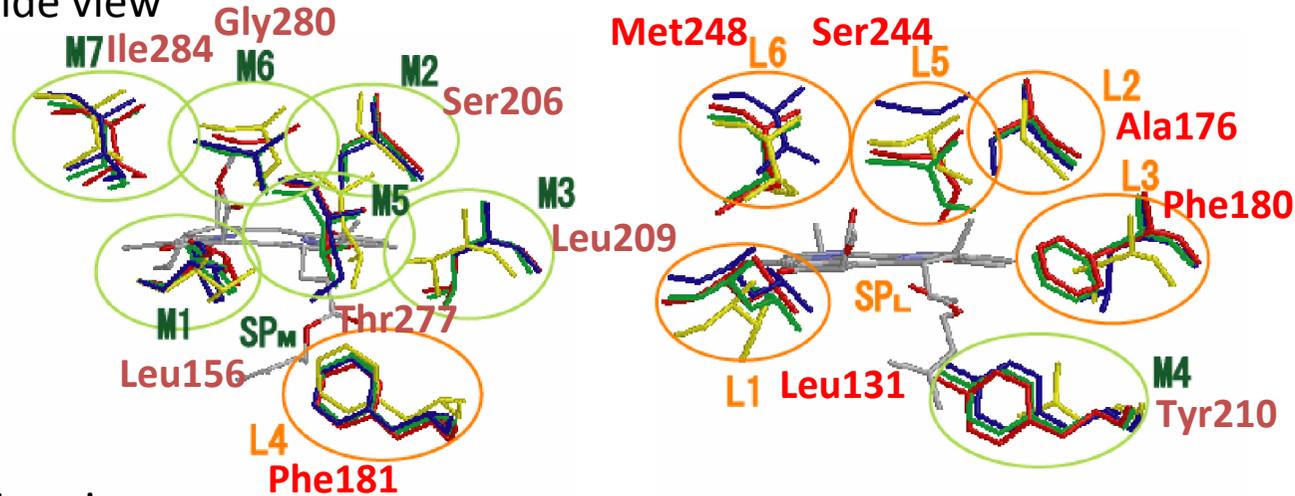
Rhodospira
rubra

Purple bacteria

Cyanobacteria

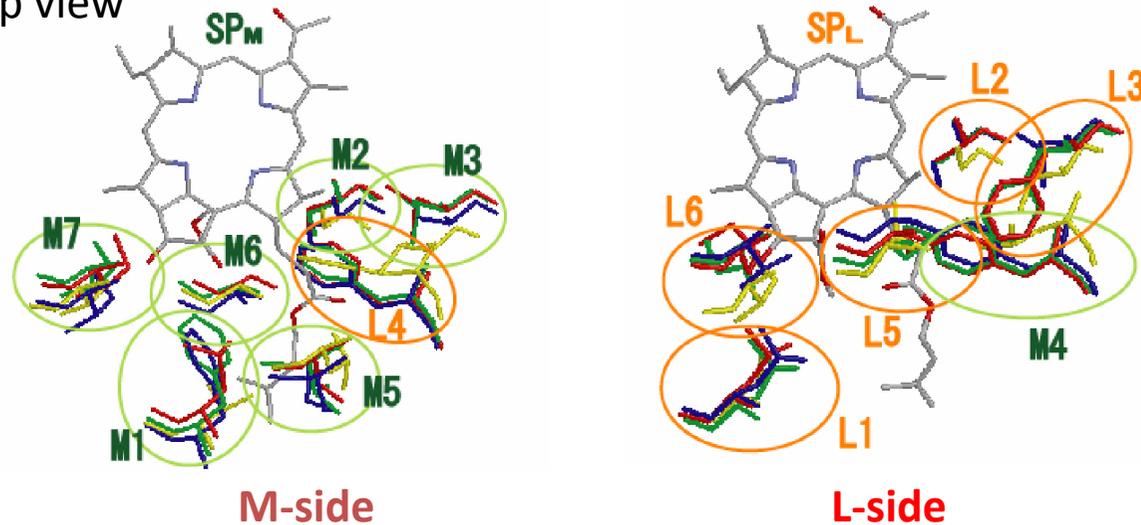
タンパク質環境が配向の違いを与える

Side view



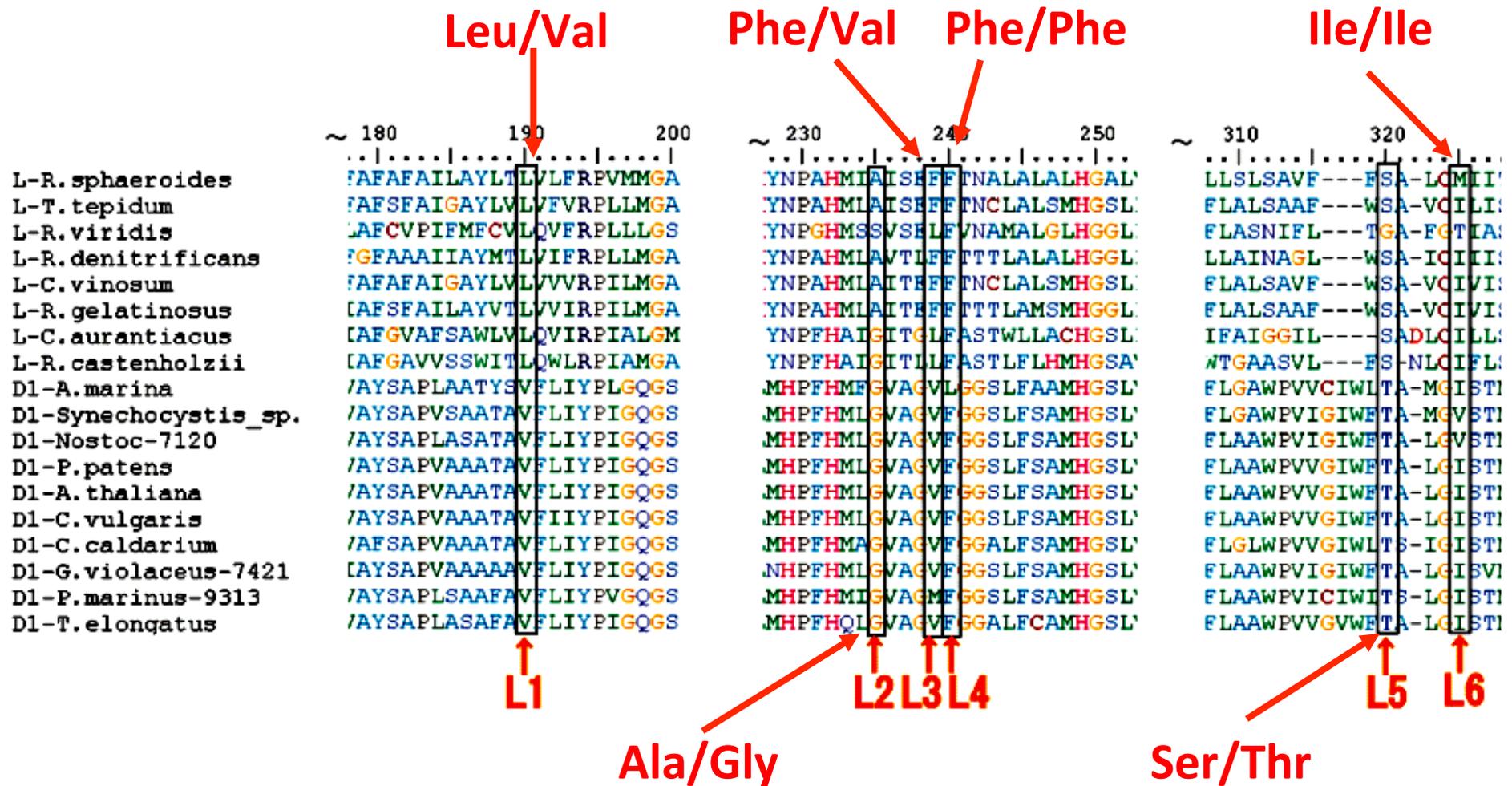
Rb. sphaeroides (red)
Rh. viridis (blue)
T. tepidum (green)
T. elongatus (yellow)

Top view



4つの結晶構造の重ね合わせでは、
Mes基とPhyt基のまわりはよく重なっている

配向の違いを与える アミノ酸残基は保存されている



NMRによる検証

Symmetry Break of Special Pair: Photochemically Induced Dynamic Nuclear Polarization NMR Confirms Control by Nonaromatic Substituents

Karthick Babu Sai Sankar Gupta,[†] A. Alia,^{†,§} Huub J.M. de Groot,[†] and Jörg Matysik^{*,†,‡}

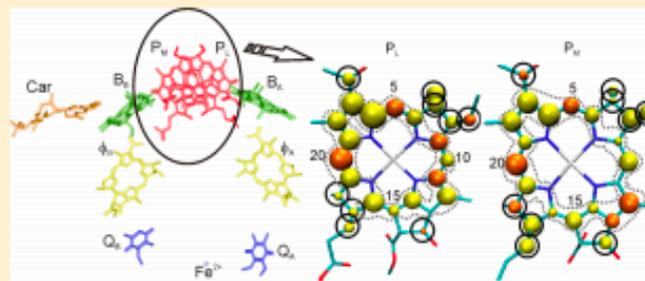
[†]Institute of Chemistry, Leiden University, P.O. Box 9502, 2300 RA Leiden, The Netherlands

[‡]Institut für Analytische Chemie, Universität Leipzig, Linnèstr. 3, 04104 Leipzig, Germany

[§]Institut für Medizinische Physik und Biophysik, Universität Leipzig, Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig, Germany

 Supporting Information

ABSTRACT: Despite the high structural symmetry of cofactor arrangement and protein environment, light-induced electron transfer in photosynthetic reaction centers (RCs) of the purple bacterium *Rhodobacter sphaeroides* runs selectively over one of the two branches of cofactors. The origin of this functional symmetry break has been debated for several decades. Recently, a crucial role of the substituents has been proposed by theoretical studies [Yamasaki, H.; Takano, Y.; Nakamura, H. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 13923–13933]. Photo-CIDNP (photochemically induced dynamic nuclear polarization) MAS (magic angle spinning) NMR demonstrates that indeed the peripheral atoms show opposite electronic effects on both sides of the special pair. While the aromatic system of P_L receives electron density from its periphery, the electron density of the aromatic ring of P_M is decreased.



まとめ

1. **Mes基とPhyt基の配向の違い**がスペシャルペアの電子構造の非対称性を引き起こした
2. **タンパク質の静電相互作用**がスピン密度の非対称性を強めた
3. Mes基とPhyt基の配向を決める配列は**保存**されていた

IV. 生体高分子生化学的機能解析の ための分子計算技術の開発

Inside-out アプローチ

1. 金属補欠分子固有の電子構造を調べる (QM)

2. タンパク質中での電子構造を調べる (QM/MM)

3. 1と2を比較する



static effects (構造歪み、静電相互作用)

dynamic effects (ゆらぎ)



高精度化した半経験的分子軌道法による
QM部分の高速化

+

超並列 *ab initio* QM/MM-MD 連成計算プログラム
Platypus の開発

IV-1. 高精度化した 半経験的分子軌道法による QM部分の高速化

Saito, T.; Kitagawa, Y.; Takano, Y. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 8750–8760.

Saito, T.; Takano, Y. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1567–1569.

QM/MM-MD

シミュレーションの計算コスト

time for QM/MM

single point calculation / s

600

UDFT/DZP level

size of QM region

number of steps in MD run

e.g.,) 1ns = 1×10^6 step

Provided that every QM/MM energy and force computation takes 10 min.,

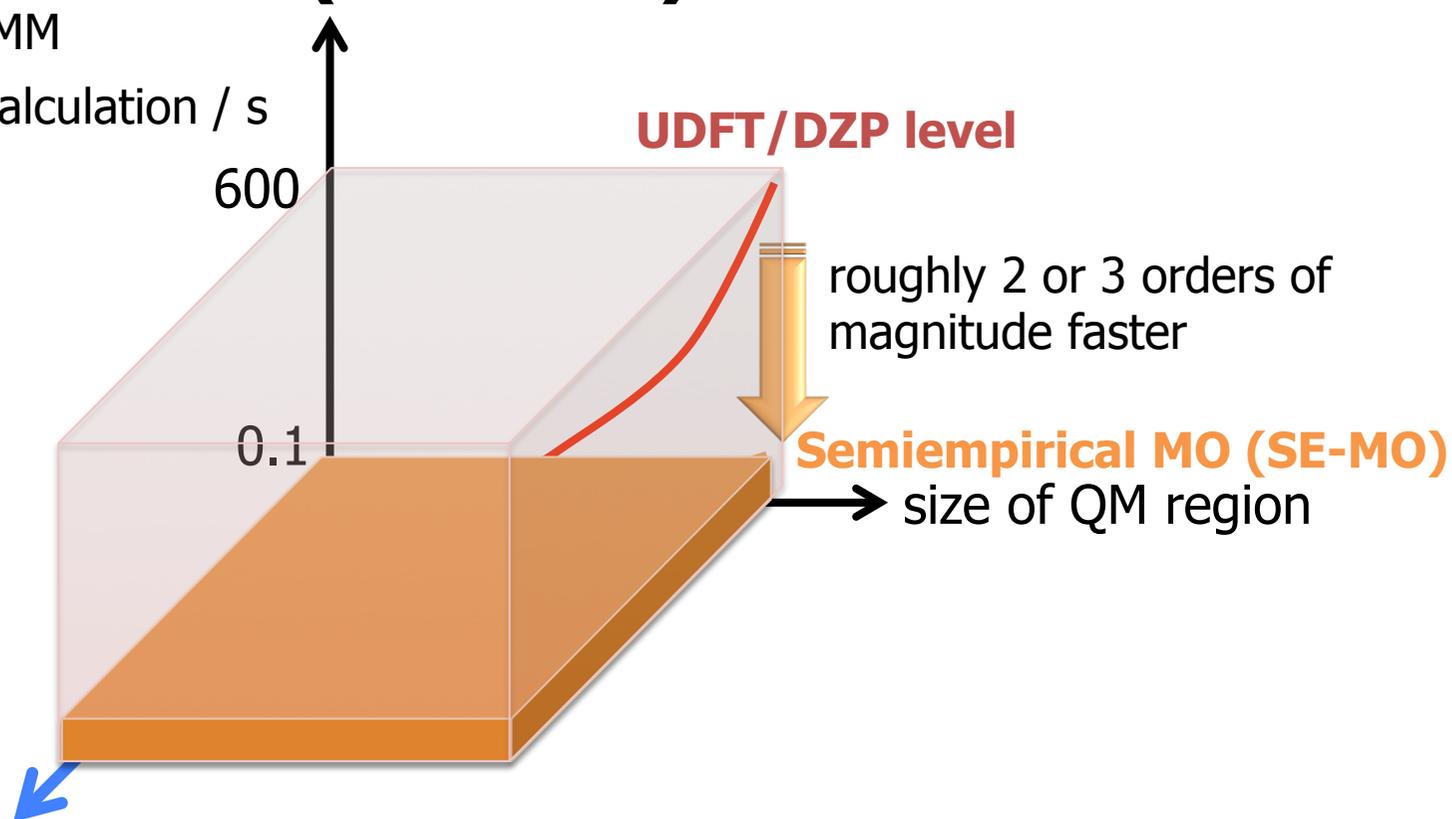
it adds up to the 1,000,000 QM/MM computations

→ one MD run takes 20 years !!

Semiempirical Molecular Orbital (SE-MO) model

time for QM/MM

single point calculation / s



number of steps in MD run

e.g.,) 1ns = 1×10^6 step

1ns MD run requires 70 days.

M. J. S. Dewar and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 2338 (1977).
W. Thiel, *WIREs. Comput. Mol. Sci.* 4, 145 (2014).

SE-MO法の精度

GMTKN30-CHNOF database

(430 reactions mostly involving closed-shell molecules)

L. Goerigk and S. Grimme, *J Chem. Theory Comput.* 6, 107 (2010).

L. Goerigk and S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13, 6670 (2011).

	MAEs (kcal/mol)*	遷移金属への対応
MNDO	27.3	No
AM1	14.7	No
PM3	11.3	No
PM6	10.2	YES
OM3	6.3	No

*mean absolute errors, excluding the MB08-165 subset

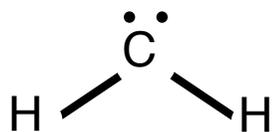
P. Dral et al., *J. Chem. Theory Comput.* 12, 1097 (2016).

Given the applicability to a wide range of molecules,
we chose **PM6**, which supports 70 elements in the periodic table.

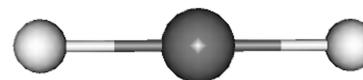
J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* 13, 1173 (2007).

Some problems using SE-MO?

■ methylene ($^{1,3} \text{CH}_2$) radical

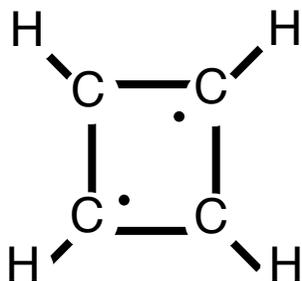


bent : H-C-H = 102.3°

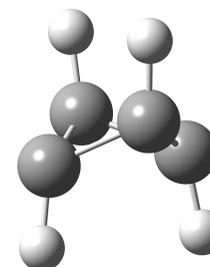


linear with the H-C-H angle of 180°

■ cyclobutadiene ($^1\text{C}_4\text{H}_4$) radical

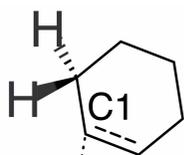


square planar (D_{4h})



non-planar

■ transition state of C=C epoxidation with a Mn complex

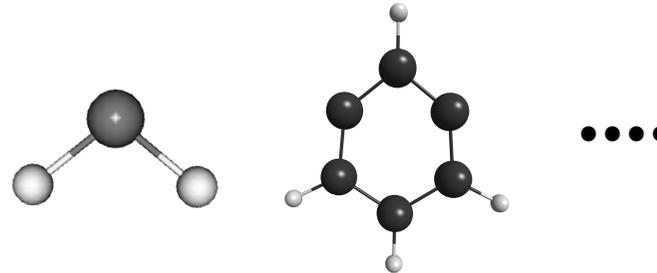


fail to find a TS

The spin-unrestricted PM6 (UPM6) computation **does not work.**

目的

Our primary purpose is to improve the accuracy of PM6 in describing electronic and geometric structures of **open-shell species**, for which a slight modification was made.



part of GMTKN30 was also included to maintain the performance for general-purpose applications

The number of optimizable electronic and core-core parameters adds up to 43 (**P**) for the basic elements (H, C, N, O).

Application to Methylene

(included in the training set)

Method	$^1\text{CH}_2$		$^3\text{CH}_2$		S-T gap [kcal/mol] ^a
	C-H	H-C-H	C-H	H-C-H	
UAM1	1.068	140.6	1.062	151.7	34.1
UPM3	1.067	131.3	1.063	149.9	42.7
UPM6	1.018	180.0	1.019	180.0	31.5
UrPM6	1.081	111.9	1.039	152.6	11.2
UB3LYP/6-31G*	1.090	113.5	1.082	133.1	6.0
Expt.	1.107	102.3	1.077	134.0	9.0

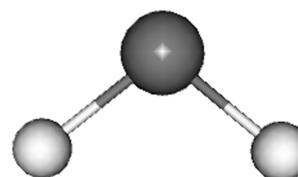
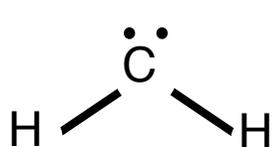
^a With the AP correction

It is not surprising that the present UrPM6 shows great improvement over the original UPM6.

The standard SE-UMO calculations are likely to provide strong diradical characters that entail the significantly large S-T gaps.

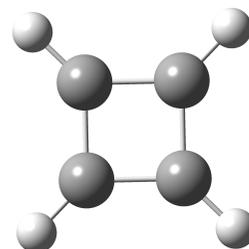
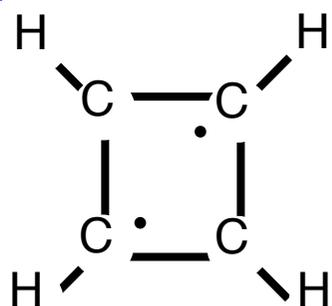
rPM6 shows great improvement over the original UPM6

■ methylene ($^{1,3}\text{CH}_2$) radical



bent
H-C-H = 111.9°

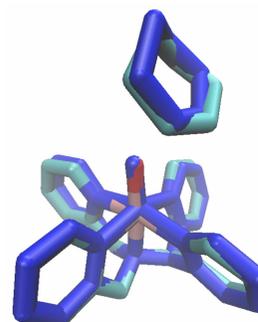
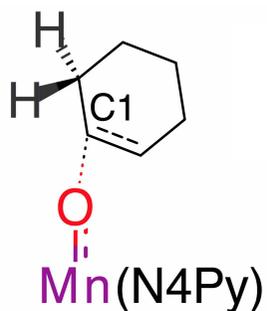
■ cyclobutadiene ($^1\text{C}_4\text{H}_4$) radical



square planar (D_{4h})

planar

■ transition state of C=C epoxidation with a Mn complex



CPU time ratio (vs. DFT)
force calc. **1 : 4608**
Hessian calc. **1 : 3559**

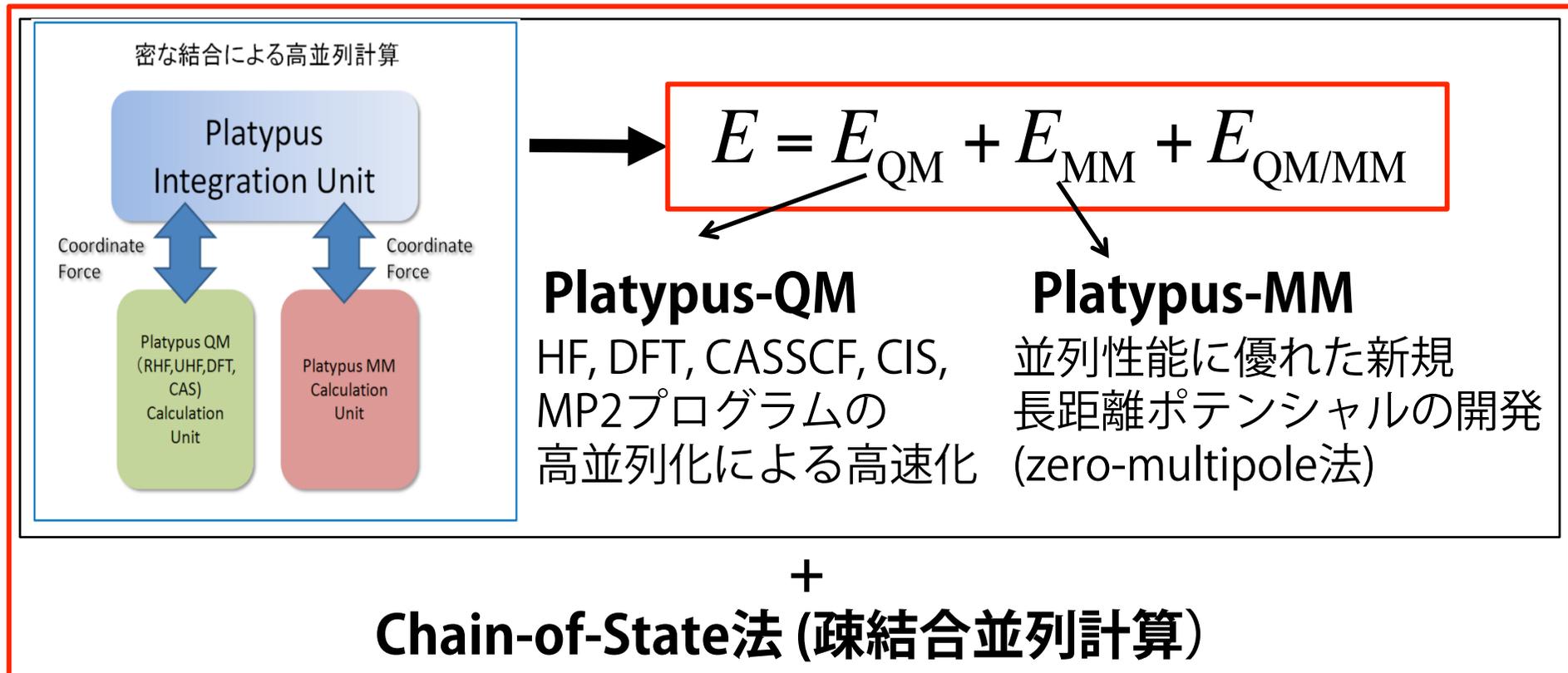
Saito, Takano. *Chem. Lett.* **2017**, 46, 1567–1569.

IV-2. 超並列 *ab initio* QM/MM-MD 連成計算プログラム Platypus

Takano, Y.; Nakata, K.; Yonezawa, Y.; Nakamura, H. *J. Comput. Chem.* **2016**, *37*, 1125–1132.

超並列 *ab initio* QM/MM-MD 連成計算プログラム Platypus の開発

(*PLAT*form for *dY*namics *P*rotein *U*nified *S*imulation)



現在までの研究開発成果

- **RDF, UHF, R-DFT, U-DFT, CIS, CIS(D), CIS-DFT, MP2, CASSCF** の実装
- エネルギー・力計算における**積分計算のハイブリッド並列化とSIMD化**
- 2電子積分計算の**原子軌道基底から分子軌道基底への変換部分の高度化**
- CASSCF計算における**direct CI 計算の高速化** (CAS(16,16)まで可能)

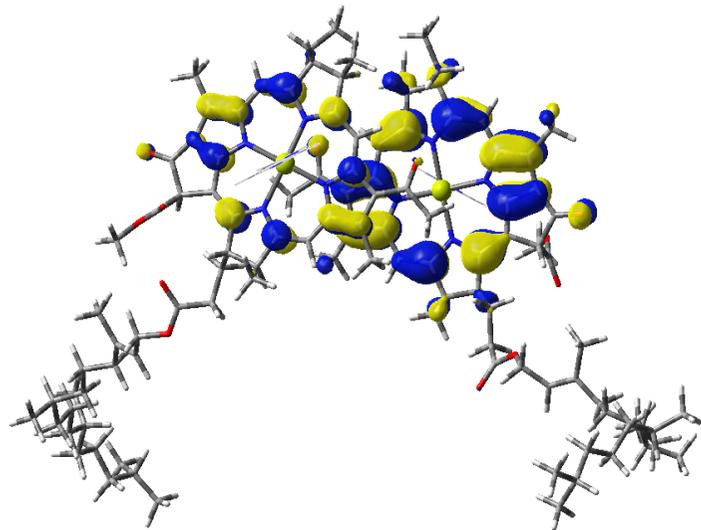
QM部分の高速化・超並列化

- 粗結合 (**chain-of-state法**)を利用した超並列化

超並列化されたQM/MD計算による反応自由エネルギー

「京」での並列性能(QM)

並列化率 99.9888%



光合成反応中心
スペシャルペア
(280原子)

RHF/cc-pVDZ

総数32,768コア

並列化率 99.9888%

実行効率 7.27~2.24%

(8192コア : 4.26%)

CASCI(16,16)/6-31G**

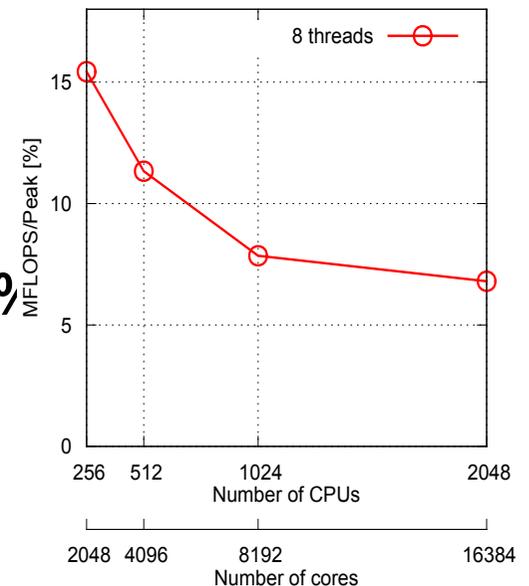
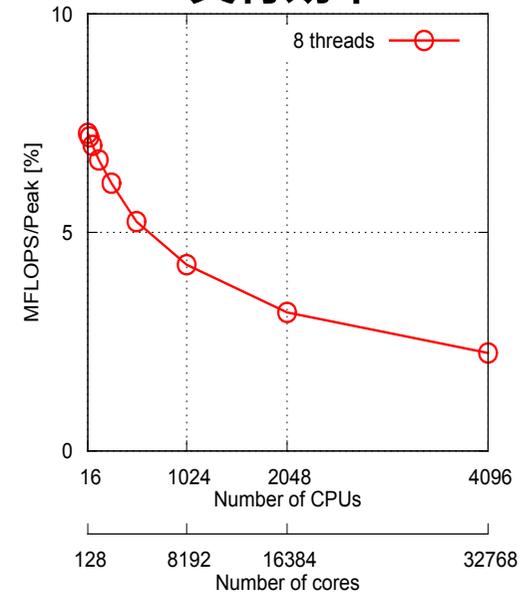
総数16,384コア

並列化率 99.9728%

実行効率 15.43~6.80%

(8192コア : 7.85%)

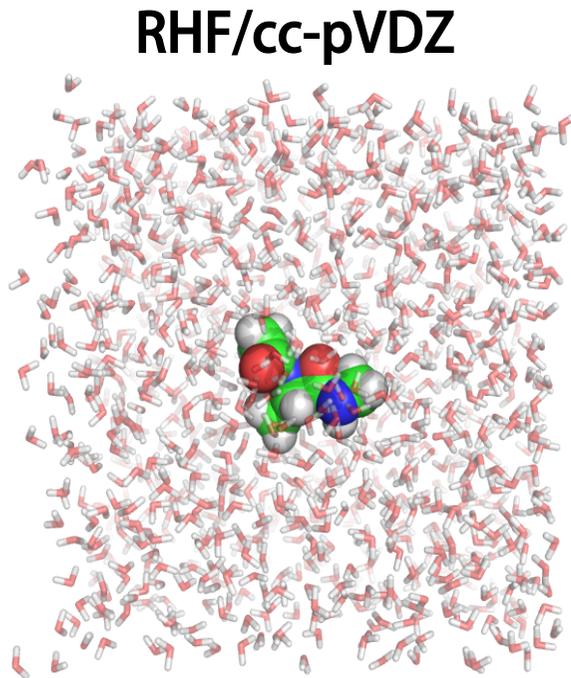
実行効率



「京」での並列性能(QM/MM-MD)

98,304コアのハイブリッド並列の実行

実行効率



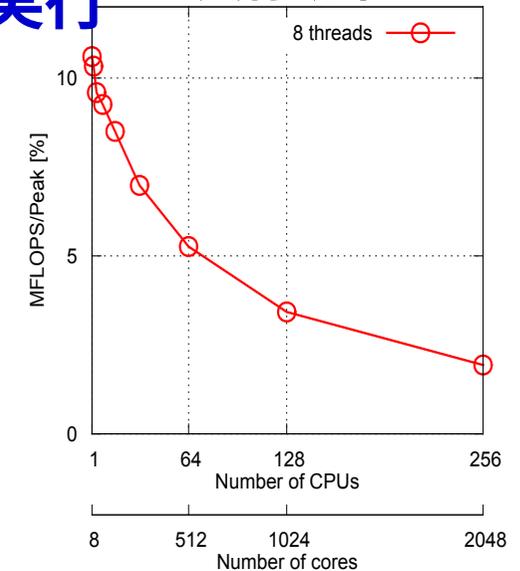
Ace-ALA-NMe
+
1,080 水分子

Strong scaling

総数**2,048コア**

並列化率：**99.7893%**

実行効率 10.60~1.94%



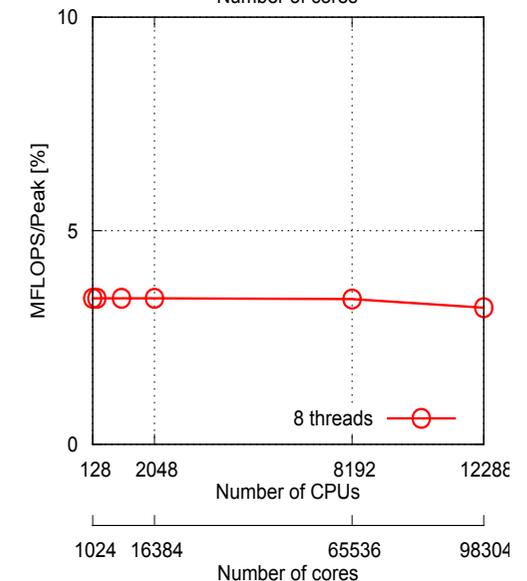
Weak scaling (Chain of State)

総数**98,304コア**

128プロセス x 768レプリカ

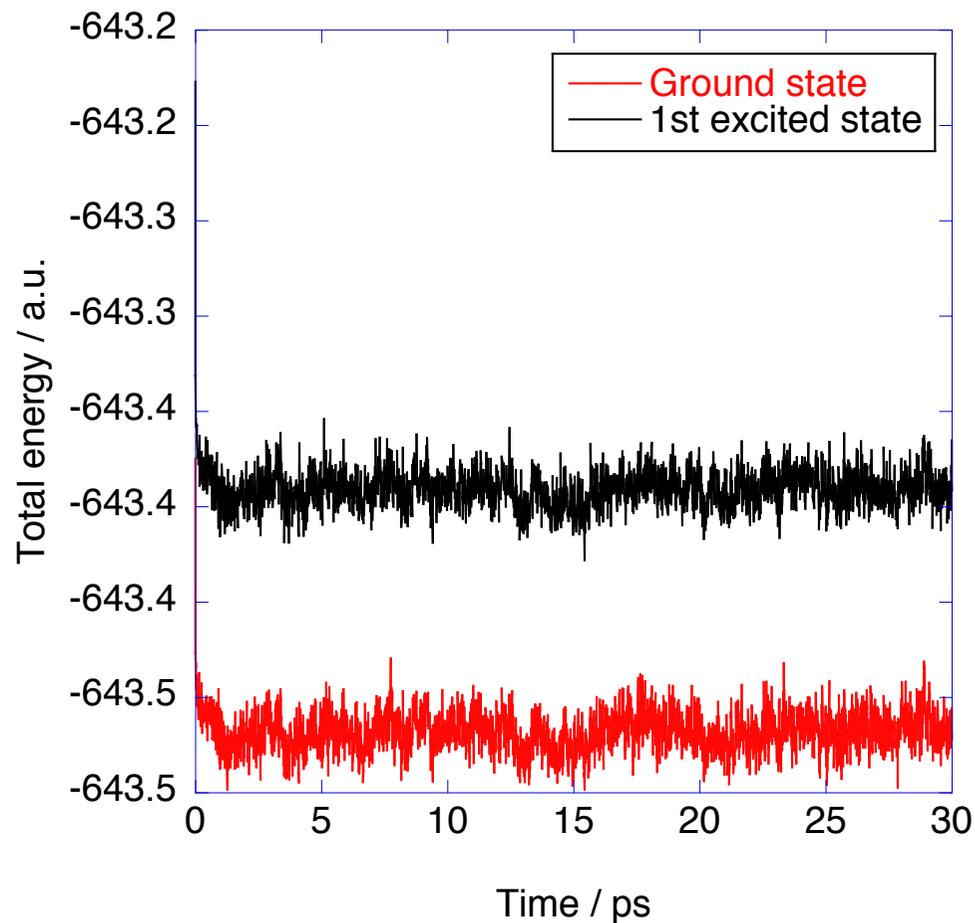
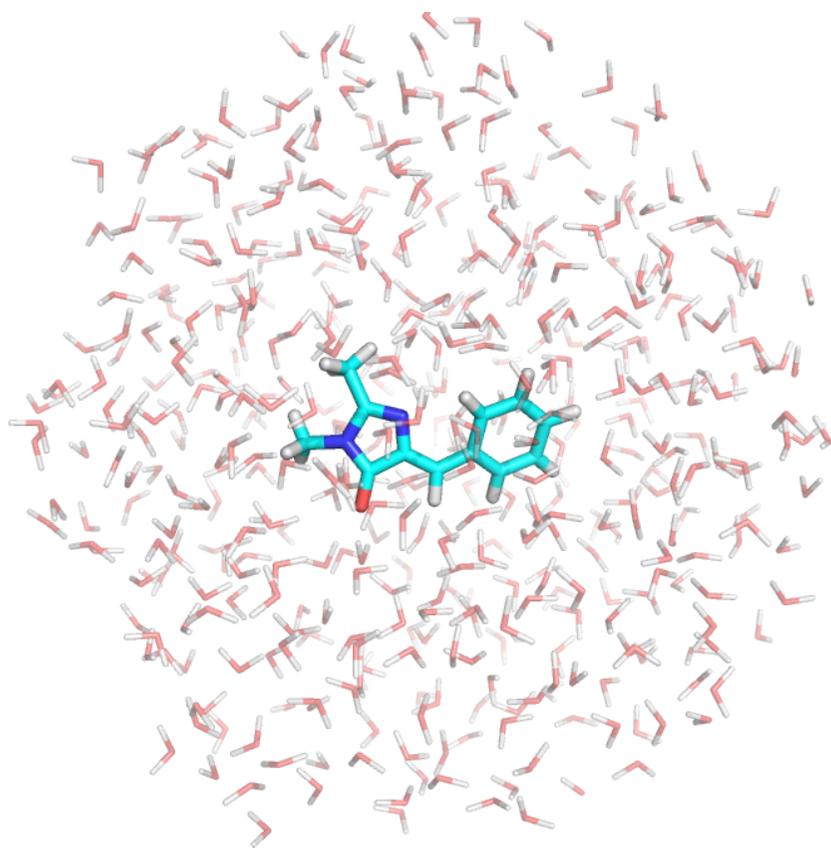
実行効率 3.42~3.20%

Weak scaling効率：**93.36%**



励起状態QM/MDシミュレーション

sirius発色団



sirius発色団(1,374原子) QM: 発色団
SA-CASSCF(8,8)/MINI-4 MM: 水

$\Delta t = 0.25$ fs
120,000ステップ

V. まとめ

タンパク質のQM/MM計算

- 1) タンパク質は巨大で、ヘテロで、ダイナミックな系
- 2) タンパク質の機能の発揮は局所部位の電子状態に依存する



「どのようにしてモデル化するか？」

功：計算量の減少 vs. 罪：情報の欠損



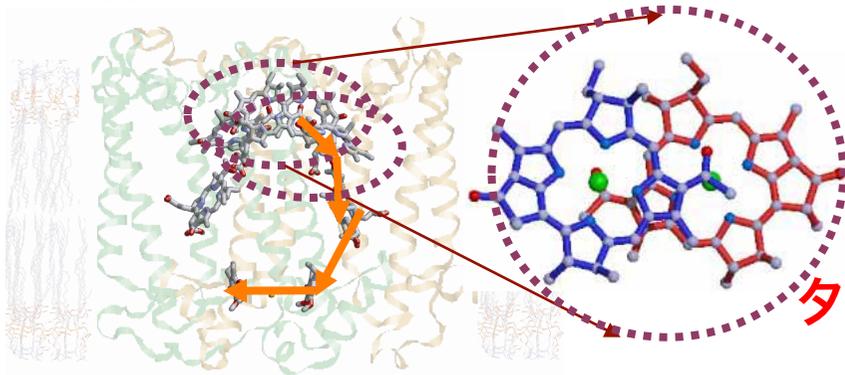
- **QM/MM法の適用**

高精度化した半経験的分子軌道法によるQM部分の高速化
超並列 *ab initio* QM/MM-MD連成計算プログラムPlatypusの開発

- **DFT汎関数の検証（遷移金属タンパク質）**
- **溶媒分子の取扱→PCMなど**

Protein as amplifier

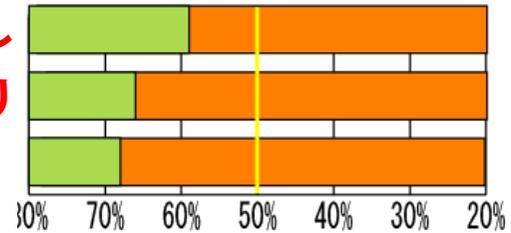
・光合成反応中心のスペシャルペア



タンパク質なし

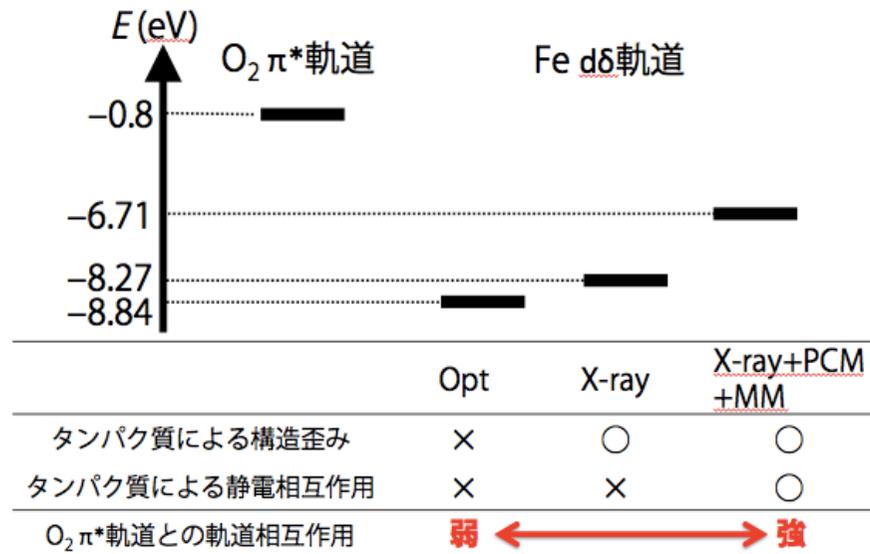
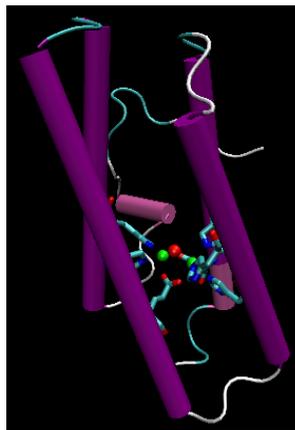
タンパク質あり

実験値



タンパク質が電子非対称性を強める

・ヘムエリスリン

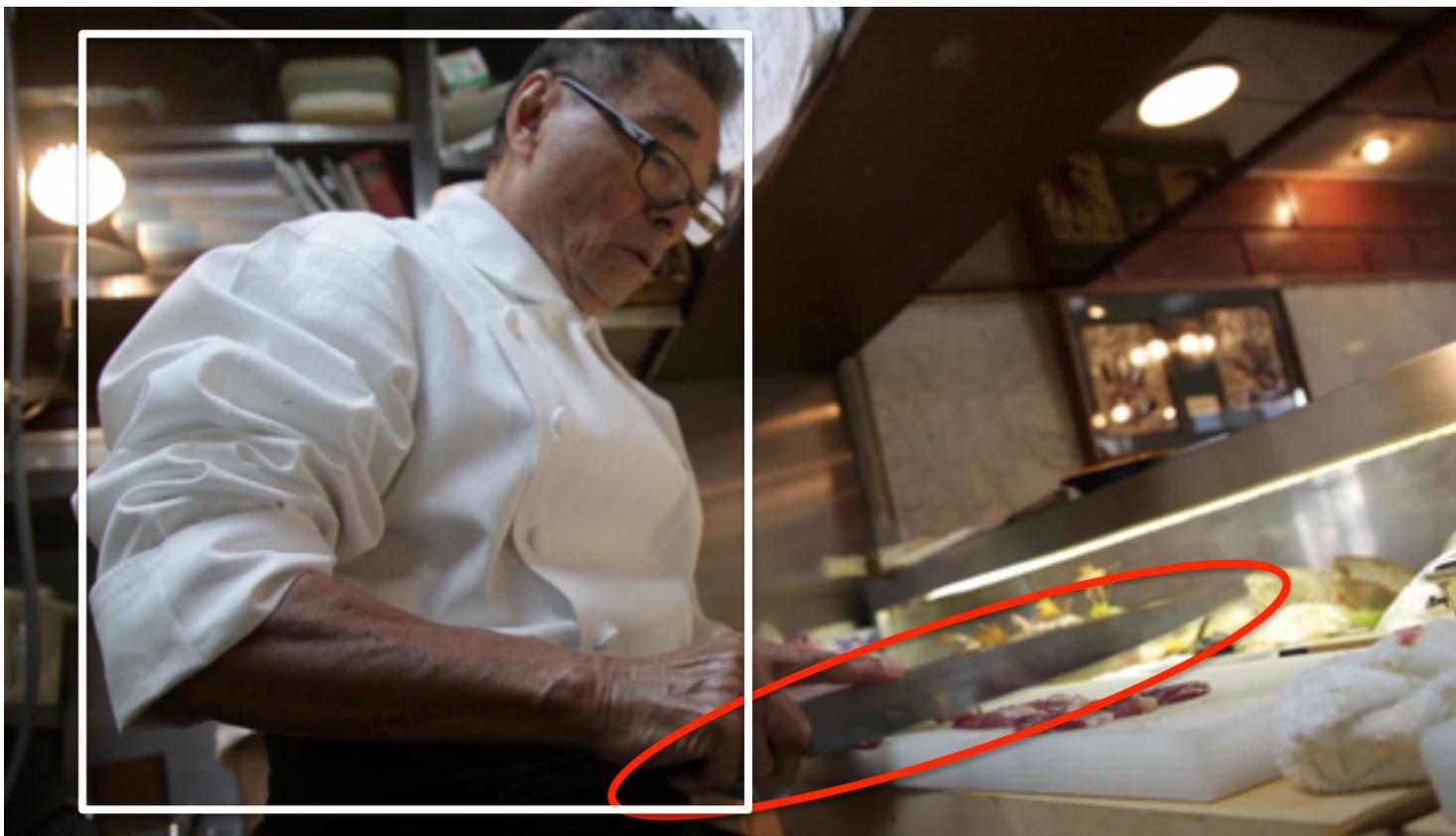


タンパク質が
Feと O_2 の相互作用を
強める

タンパク質環境の電氣的・立体的摂動によって、補欠分子の固有に持つ性質が強められ、制御されている

Protein as amplifier

タンパク質
溶媒環境 → 料理人



活性中心 → 包丁

共同研究者

へムエリスリン
光合成反応中心

- ・ 中村 春木 (大阪大)
- ・ 山崎 秀樹 (大阪大)

rPM6開発

- ・ 齋藤徹 (広市大)
- ・ 北河康隆 (大阪大)

Platypus開発

- ・ 中村 春木 (大阪大)
- ・ 中田一人 (NEC)
- ・ 米澤康滋 (近畿大)
- ・ 山中秀介 (大阪大)

外部資金



新学術領域「コンピューティクス」
新学術領域「3D活性サイト科学」



CREST

JST-CREST

「ライフサイエンスの革新を目指した
構造生命科学と先端的基盤技術」



Nakagawa project
CREST



「次世代生命体統合シミュレーション
ソフトウェアの研究開発」