

生体分子の大規模電子状態計算

Large-scale electronic structure calculations of biomolecules

庄司光男

筑波大学計算科学研究センター

1. 研究目的

生命科学研究分野において、正確な量子状態を捉え、仕組みを解明することともに、観測技術に応用することは現在非常に重要な研究及び応用分野となっている。特に原子、電子レベルから複雑な生体反応を解明することは、化学や生化学、物理学にとどまらず、工学分野や医療分野にまで応用が期待される極めて重要な課題であり、現在非常に注目されている。光操作や量子技術により、生体分子（蛋白質）の動的挙動や反応中間体を直接構造解析できるようになっているが、その仕組みや意味を理解し応用利用するには、理論研究による解析が不可欠となっている。

特に大規模分子シミュレーションを用いることで、詳細な分子メカニズムの検証が可能になるため、今後益々重要性が高まると期待される。しかしながら、精度や制限も依然として多く存在しており、様々な計算科学的及びアルゴリズム的改善が必要不可欠である。精度を高めるにはアリストテレス的なモデルを取り扱う必要性が避けられないが、計算量が膨大になってしまう。よって、効率的な計算方法、並列計算、計算加速、スパコンの活用が不可欠である。本研究では、生体分子や人工触媒、宇宙生命分野における複雑化学反応を計算科学的に解き明かす。また、実験グループや異分野との共同研究を進め、新しい研究領域を切り開く。

本研究では大規模電子状態計算（量子化学計算(QM)及び量子古典混合計算法(QM/MM))を用いて、生体系で重要な働きを担っている系（(1)光合成、(2)銅アミン酸化酵素）及び(3)星間空間での生体構成分子の起源について理論的解明を行う。これらのテーマにおいて、国内外の研究者と共同研究体制を構築しているため、学際領域での先駆的な理論研究を推進し、ブレイクスルーを引き起こす。

2. 研究成果の内容

2.1 光化学系 II 酸素発生中心(PSII-OEC)の反応機構の理論解明

光合成は太陽光エネルギーを効率的に化学エネルギーに変換することができるため、その仕組み解明は生化学的及び化学的に重要であるのみならず、次世代の人工光合成系の設計指針としても極めて重要である。水分解酸素発生反応は光化学系 II 酸素発生中心(PSII-OEC)で起こるが、近年、連続フェムト秒結晶構造解析(SFX)の進展により、反応中間体での構造を決定することができ、反応中心のアミノ酸や水分子の構造変化を捉えることができるようになってきた。しかしながら、その構造変化の解釈には因果関係と理由がよく分からない。よって、大規模電子状態計算により、自然系の水分解酸素発生機構の本質を解き明かす。自然系の反応機構の解明とともに、人工系における水分解酸素発生反応の理論解明を実施する。人工光合成の開発は、次世代の持続可能な社会に必須であり、現在非常に活発に研究がなされている。人工系は錯体系と半導体系の2つに大きく分けられる。2020年度では、人工錯体系について理論解析を進め、2021年度は半導体系について理論解析を進めた。半導体系は妥当な活性中心モデルを構築するのが難しいため、二核金属中心モデルを作成し、反応機構解明を行った。酸素結合形成過程、プロトン化状態、酸化状態、スピン状態について検討し、反応プロファイルから、人工光合成での水分解酸素発生過程の仕組みと自然系の

仕組みとの相違を議論した[1a, 4b, 5b, 7b, 8b]。

2.2 銅アミン酸化酵素における反応機構の理論解明

銅アミン酸化酵素(CAO)は種々の生理活性アミン類の酸化的脱アミノ反応を触媒し、動植物や微生物に広く存在している。CAO は活性中心にトパキノン(TPQ)補酵素と銅イオンを保持し、特異的機能を発現しているが、TPQ の反応機構と反応中間体の状態、特にトパキノン生成反応については十分な解明がなされていなかった。近年の高分解能結晶構造を基に、精密な QM/MM 計算を実施し、理論的解明を実施し、反応機構を解明した[1b-3b, 9b, 10b]。活性中心で大きな構造変化を伴う酵素反応として極めて緻密に制御されていることが解明された。

2.3 星間空間での生体構成分子の起源

星間空間は極低温で極めて希薄な環境であるが、ダスト表面及び内部において、生体構成分子や複雑な分子が合成され得る。特にアミノ酸分子はキラリターを持っており、地上生物の L-体アミノ酸の起源は、星間空間で発生することが可能性であると考えられる。本研究では、分子の相対安定性を Minimum Energy Principle を適用して評価することで、アミノ酸キラリター生成起源について理論的に解明を進展させた[6b]。

3. 学際共同利用が果たした役割と意義

生体分子や半導体モデルは構成分子が大きく、大規模モデルを利用する必要性がある。計算モデルは最小構成モデルから、中規模モデル、大規模モデルと順に拡大し、研究を進めることが必要性である。Cygnus では GPU を利用できるため、Gaussian の利用に適しており、最小モデルから中規模モデルを取り扱うのに適している。NWChem は効率的に並列計算を実施することができるため、中規模モデルを取り扱うことができる。大規模モデルは富岳で取り扱う。このように研究室で管理している計算機→Cygnus→富岳での利用を連結させることが研究実施に欠かせない。Cygnus は利用しやすく、非常に高速な計算ができる環境である。そのため、学際共同利用で Cygnus を利用することは研究推進に不可欠となっている。

4. 今後の展望

計算結果は、実験研究と連携することで、妥当性の評価を行う。さらに QM/MM-MD や他の素反応過程についても理論解析を進め、自由エネルギー評価や効率的な反応座標探索を実施することでより正確な理論解析の検討を進める。並列計算環境を活かした研究推進についても再検討し、研究の新展開に挑む。

5. 成果発表

(1) 学術論文

[1a] K.Mishima*, M.Shoji*, Y.Umena, M.Boero, Y.Shigeta, Estimation of the relative contributions to the electronic energy transfer rates based on Förster theory: The case of C-phycoyanin chromophores, *Biophysics and Physicobiology*, 18, 196-214 (2021).

(2) 学会発表

[1b]○庄司光男, 村川武志, 重田育照, 林秀行, 岡島俊英, 銅含有アミン酸化酵素におけるセミキノラジカル生成機構についての理論的解明, 第 23 回理論化学討論会, online (poster), 2021/5/14.

[2b]○庄司光男, 村川武志, 重田育照, 林秀行, 岡島俊英, 銅含有アミン酸化酵素のプロト

- ン化状態についての QM/MM 解析, 第 47 回生体分子科学討論会, online (poster), 2021/6/4.
- [3b]○庄司光男, 村川武志, 重田育照, 林秀行, 岡島俊英, 銅含有アミン酸化酵素におけるセミキノラジカル生成機構の理論解明, 量子生命科学会第 3 回大会, online (口頭), 2021/9/16 (講演賞受賞).
- [4b]○三嶋謙二, 梅名泰史, Mauro Boero, 重田育照, 庄司光男, 線形型フェルスター理論を用いた, フィコシアノビリンの電子励起エネルギー移動に関する理論的研究, 日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会, online (ポスター), 2021/11/2.
- [5b]○宮川晃一, 川上貴資, 庄司光男, 磯部寛, 山口兆, 重田育照, 光化学系 II における酸素発生中心の S1 状態での中間体構造の電子状態の DFT と CC 法による解析, 日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会, online (ポスター), 2021/11/2.
- [6b]○庄司光男, 三嶋謙二, 宮川晃一, 堀優太, 重田育照, GLAS 法による分子構造及び化学反応経路の探索, 日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会, online (ポスター), 2021/11/2.
- [7b]○三嶋謙二, 庄司光男, M. Boero, 重田育照, 電子エネルギー移動における光合成 C-フィコシアニン生物学的起源の一考察, 量子生命科学先端フォーラム 2021 冬の研究会, online (ポスター), 2021/12/16.
- [8b]○宮川晃一, 庄司光男, 重田育照, 山口兆, 光化学系 II の酸素発生中心における S1 状態の中間体構造の DFT と CC 法による解析, 量子生命科学先端フォーラム 2021 冬の研究会, online (ポスター), 2021/12/16
- [9b]○庄司光男, 村川武志, 重田育照, 林秀行, 岡島俊英, 銅アミン酸化酵素におけるドパキノン補酵素のコンフォメーション制御機構, 量子生命科学先端フォーラム 2021 冬の研究会, online (ポスター), 2021/12/17.
- [10b]○Mitsuo Shoji, QM/MM study of the large conformational change of quinone cofactor during the catalytic cycle of bacterial copper amine oxidases, 2022 LBNL/CSA - Tsukuba/CCS Collaboration Meeting, online (oral), 2022/3/24.

(3) その他

なし

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
Cygnus	○	16,000	
Oakforest-PACS			
※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。			