

# 生体分子の化学反応についての量子力学及び分子力学研究

## QM and MM studies of chemical reactions 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

生命科学分野において、正確な機能を解明するためには、実験的解析に加えて、電子状態から仕組みを解明することが求められている。生命現象の精密な分子機構、本課題は主に酵素反応の反応機構に着目、は生化学や化学、物理学分野にとどまらず、工学分野や医療分野、エネルギー、環境分野にまで波及効果が期待される極めて重要な問題に密接に関わっており、その核心的解決は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は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及び応用するには、理論研究による解析が不可欠となっている。

本研究では大規模分子シミュレーション（QM 法および MM 法）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 研究課題(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。さらにクライオ電子顕微鏡法の劇的な進展により、超高分解能構造をより容易に得ることができ、水素原子位置も観測できるようになりつつある。しかしながら、構造変化だけでは因果関係と動作原理は明確にならない。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ことが必要である。特に酸素生成に直接関わる  $S_3 \rightarrow [S_4] \rightarrow S_0$  状態遷移での素反応機構を解明することで効率的反応の仕組み、水チャネルの利用、プロトン挙動について理論解明を進展させる。QM/MM-MD の実施を行い、自由エネルギー評価を実施した。アミノ酸置換したときの微小な構造変化について理論解明を実施した。Gaussian を用いて Cygnus の GPU を利用することで、高速に QM 計算を実施することができた。研究結果は学会発表を行い、論文は 2023 年度の継続課題にて実施する予定である。

## 2.2 研究課題(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、電子状態及びプロトン化状態については十分な解明がなされていなかった。そのため、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、理論的解明を行なった。反応サイクル上重要な反応素過程(アミノレゾルシノール状態からセミキノン状態への変化)について、エネルギープロファイルを求めることで、反応機構の分子機構を解明した。実験グループと研究連携し、成果を論文化した[R3]。

## 2.3 星間空間における生体構成分子の生成起源

星間空間は極低温で希薄な環境であるが、ダスト表面及び内部において、生体構成分子が合成され得る。特にアミノ酸はキラル分子であり、全地上生物のL-体アミノ酸の起源は、星間空間で発生することが考えられる。本研究課題では、光反応(ラジカル反応)による生成や分解過程の理論解明のみならず、キリティ増幅機構や安定性について、定量的に理論解明を進めた。アミノ酸のホモキラリティ起源及びアミノ酸の安定性評価について論文化した[R1, R4]。前者については筑波大学とJSTから共同プレスリリースを行なった(<https://www.tsukuba.ac.jp/journal/technology-materials/20230328220000.html>)。

## 2.4 関連生体分子の理論解析

これまで長期間に渡り学際共同利用で研究を推進してきたロドプシンのZnイオン結合による構造変化、異常ヘモグロビンのラマン振動解析について、論文化に至った[R2, R5]。それぞれ長時間MD計算、QM及びONIOM振動解析を実施した。レフリ一対応で急に追加計算が必要となった場合でも、学際共同利用での計算機資源を有効活用させて頂くことで対応することができ、大変助かった。

## 3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

生体分子は構成分子サイズが大きく、詳細な分子メカニズムの検証には大規模モデルでの解析が不可欠であり、大規模分子シミュレーションは非常に強力なアプローチであることもわかって来ている。しかしながら、精度や制限も依然として多く存在しているため、種々の計算科学的及びアルゴリズムの改善が必要である。特に、効率的な計算方法、並列計算実行の改善が不可欠である。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ていく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、最小モデルと中規模モデルを取り扱うのに適している。2023年度はNTChemを用いて、富岳でより大きな計算モデルを取り扱う計画であるため、研究室で管理している計算機→Cygnus→富岳で利用を進める計画を進めている。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、本 Cygnus の利用は 2022 年度の研究推進に不可欠な位置づけである。

#### 4. 今後の展望

光合成の理論解析は未だ論文化されていない研究結果があるため、2023 年度学際共同利用で研究を継続し、論文化する。また、これまでの理論解析法を新規酵素系の反応機構解明に展開することで計算機シミュレーションによる生体分子の理論解析を発展させる。

#### 5. 成果発表

##### (1) 学術論文

- [R1] M.Shoji\*, K.Kitazawa, A.Sato, N.Watanabe, M.Boero, Y.Shigeta, M.Umemura, Enantiomeric Excesses of Aminonitrile Precursors Determine the Homochirality of Amino Acids, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 14(13), 3243-3248, 2023. open access, DOI:/10.1021/acs.jpcclett.2c03862
- [R2] M.Hashimoto, K.Miyagawa, M.Singh, K.Katayama, M.Shoji\*, Y.Furutani, Y.Shigeta and H.Kandori\*, Specific zinc binding to heliorhodopsin, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25, 3535-3543, 2023, DOI:10.1039/D2CP04718G
- [R3] M.Shoji\*, T.Murakawa, S.Nakanishi, M.Boero, Y.Shigeta, H.Hayashi and T.Okajima, Molecular mechanism of a large conformational change of the quinone cofactor in the semiquinone intermediate of bacterial copper amine oxidase, *Chemical Science*, 13(36), 10923-10938, 2022, open access, DOI:10.1039/D2SC01356H
- [R4] M.Shoji\*, N.Watanabe, Y.Hori, K.Furuya, M.Umemura, M.Boero, Y.Shigeta, Comprehensive Search of Stable Isomers of Alanine and Alanine Precursors in Prebiotic Syntheses, *Astrobiology* 22(9), 1129-1142, 2022, open access, DOI:10.1089/ast.2022.0011 .
- [R5] S.Nagatomo\*, M.Shoji, T.Terada, K.Nakatani, Y.Shigeta, S.Hirota, S.Yanagisawa, M.Kubo, T.Kitagawa, M.Nagai, M.Ohki,S.-Y.Park, N.Shibayama, Heme-bound tyrosine vibrations in hemoglobin M: Resonance Raman, crystallography, and DFT calculation, *Biophysical Journal*, 121(14), 2767-2780, 2022, DOI:10.1016/j.bpj.2022.06.012

##### (2) 学会発表

- [P1] Mitsuo Shoji, Unique reaction mechanism of copper amine oxidase revealed by theoretical QM/MM and experimental approaches, CCS-KISTI workshop, oral, CCS, U.Tsukuba, 2023/2/22.
- [P2] 庄司光男, 酵素反応の QM/MM 解析、スーパーコンピュータワークショップ 2022 「複雑電子状態の理論・計算科学」, 2023/1/17, ポスター, on-line.
- [P3] Mitsuo Shoji, A Large Conformational Change of the Quinone Cofactor in Bacterial Copper Amine Oxidase, ICPAC Kota Kinabalu 2022, 2022/11/25, oral (on line,

invited).

- [P4] 庄司光男, 酵素反応における構造変化の重要性, 令和4年度新学術領域研究「高速分子動画」シンポジウム, 淡路夢舞台国際会議場, 2022/11/21, 口頭発表(招待).
- [P5] 庄司光男, アミノ酸ホモキラリティ起源についての電子状態探査, 計算アストロバイオロジー2022, CCS, 口頭発表(招待), 2022/11/10.
- [P6] Mitsuo Shoji, QM/MM-MD study of the role of valine 185 in the oxygen-evolving complex of photosystem II, 60th Annual Meeting of BSJ, on line, oral(invited), 2022/9/30.
- [P7] Mitsuo Shoji, Natural selection of the Mn cluster in the photosynthetic water oxidation, Satellite Meeting to 18th International Congress on Photosynthesis Research (WOX-ICPR2022), University of Otago, Dunedin, New Zealand, on line, oral(invited), 2022/8/7.
- [P8] M.Shoji, K.Miyagawa, H.Isobe, Y.Shigeta, K.Yamaguchi, QM/MM study of the role of valine 185 in the oxygen-evolving center of photosystem II, 18th International Congress on Photosynthesis Research (ICPR2022), Dunedin, New Zealand, on line, poster, 2022/8/4.
- [P9] 庄司光男, GLAS アルゴリズムによる酵素反応機構の理論解明: 新規反応経路探索手法の開発と適用, 物性研短期研究会「理論タンパク質物性科学の最前線: 理論と実験との密な協働」, 東大物性研, 2022/7/27, 口頭発表(招待).
- [P10] 庄司光男, “銅含有アミン酸化酵素におけるトパキノン補酵素の構造変化機構”, 第22回日本蛋白質科学会年会, つくば国際会議場, 2022/6/8, 招待講演.
- [P11] 渡辺 七都稀, 庄司 光男, 堀 優太, 重田 育照, アミノ酸ホモキラリティ起源を紐解く結晶形成過程についての量子化学研究, 量子生命科学会第4回大会, 神戸大学, 2022/5/27, ポスター発表.
- [P12] 庄司光男, 宮川晃一, 三嶋謙二, 堀優太, 重田育照, 光合成水分解酸素発生における Mn の自然選択の理由, 量子生命科学会第4回大会, 神戸大学, 2022/5/26, 口頭発表.
- [P13] Mitsuo Shoji, Theoretical insights into the molecular mechanisms of dynamical biochemical reactions, Molecular Movies International Symposium 2022, Riken Yokohama, oral+poster, 2022/5/13.

### (3) その他

- [O1] 庄司光男, プレスリリース アミノ酸のホモキラリティ獲得の分子機構を解明～量子化学計算で生命の起源を探る～(筑波大, CCS, 日経新聞), 2023/3/30.
- [O2] 庄司光男, 量子生命科学会第4回大会, 優秀講演賞受賞, 2022/5/27.
- [O3] 渡辺 七都稀, 量子生命科学会第4回大会, 優秀ポスター賞受賞, 2022/5/27.

筑波大学計算科学研究センター 2022 年度学際共同プログラム利用報告書

| 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                      | ○       | 14000   |      |
| Wisteria/BDEC-01            |         |         |      |
| ※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。 |         |         |      |