

量子力学及び古典分子力学手法による生体化学反応の解明

QM and MM simulations of the biomolecular chemical reactions

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、反応機構を解明することは現在非常に重要な研究分野となっている。特に光操作や量子技術の発展により、生体分子（特に蛋白質）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ため、学理解明や人工系への応用利用を進展させるには、理論研究による解析が不可欠となっている。

そのため、大規模分子シミュレーションにより、詳細な分子メカニズムの検証が求められているが、計算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なのも事実である。精度を高めるにはアリストテック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、効率的な計算方法を見出しつつ、スパコンの活用が不可欠となっている。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拓くことも必要になっている。

本研究では大規模分子シミュレーション（量子力学手法(QM)と古典力学手法(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おり、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。しかしながら、自然系だけの解明では何が特別なのか自明ではない。そのため、本研究では人工系における水分解酸素発生反応の理論解明も実施することで、反応機構を広く解明することを試みた。Ru 錯体は古くから水分解反応を触媒できることが知られている。立教大和田グループにより Ru 錯体にタイロシンを導入すること

で、反応活性が向上することが示されていたが、その理由は明確ではなかった。我々は理論解析により、O-O 結合形成時に、チロシンラジカルに一電子移動することが本質的に重要であることを明らかにした[1]。本研究成果は和田グループと共同で論文化した[1]。2核金属中心モデルでの反応機構の解明については未だ全反応過程の理論解析が終わっていないため、本系は今後の検討課題である。

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

銅アミン酸化酵素では、活性中心にトパキノン(TPQ)補酵素と銅イオンを保持し、これらに関わる反応機構を取る。反応中間体としてセミキノンラジカル状態が生成するが、大阪医科薬科大と阪大の岡島・村川グループにより、高分解能の構造解析がなされた。本結果を理論的に検証するため、プロトン化状態解析と UV スペクトロ帰属を実施した[3]。セミキノンラジカル状態の存在を明確にした。

2.3 研究課題(3) 星間空間における生体構成分子の生成起源

星間空間での生体構成分子生成では、特にアミノ酸に注目し、ホモキラリティ獲得機構の理論解析結果を総まとめして論文化した[4-6]。宇宙理論分野と研究連携してきた、アミノ酸の精密な円二色性吸収スペクトル計算と新しい異性体過剰率の算出により、円偏光化されたライマンアルファ光が、アミノ酸のホモキラリティ起源になりうることを理論的に示した[4]。異性体過剰で重要となるアミノ酸の不斉化機構[5]、および分子間の非対称な相互作用について理論解析し、アラニンに比べ、イソバリンの方がキラリティを自己認識しやすいことを示した[6]。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

生体分子や機能性錯体は分子量が大きく、理論解析は最終的に大規模モデルでの取り扱いが必要となる。実際は、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研究を進めるが、やはり大規模モデルでの実施が最終的に不可欠である[2]。Cygnus 及び Pegasus では、GPU を利用できるため、Gaussian の利用に適しており、中規模モデルと大規模モデルを取り扱うのに適している。Cygnus 及び Pegasus 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、学際共同利用での活用は研究推進に不可欠である。

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。さらに今後は、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

活かした反応機構解析のプログラム開発についても検討し、研究の新展開に挑む。

5. 成果発表

5.1 学術論文

- [1] Y.Kumagai, R.Takabe, T.Nakazono, M.Shoji*, H.Isobe, K.Yamaguchi, T.Misawa-Suzuki, H.Nagao, T.Wada*, Water oxidation utilizing a ruthenium complex featuring a phenolic moiety inspired by the oxygen-evolving centre (OEC) of photosystem II, *Sustainable Energy & Fuels*, 8, 905-913, 2024. published on 2024/3/7 DOI:10.1039/d3se01610b
- [2] Q.Chen, T.Yamada, K.Miyagawa, A.Murata, M.Shoji, K.Nakatani*, A new small molecule DoNA binding to CAG repeat RNA, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 98, 117580, 2024. online online 2023/12/25. DOI:10.1016/j.bmc.2023.117580
- [3] T.Murakawa*, K.Kurihara, M.Shoji, N.Yano, K.Kusaka, Y.Kawano, M.Suzuki, Y.Shigeta, T.Yano, M.Adachi, K.Tanizawa, T.Okajima*, Neutron Crystallography of a Semiquinone Radical Intermediate of Copper Amine Oxidase Reveals a Substrate-Assisted Conformational Change of the Peptidyl Quinone Cofactor, *ACS Catalysis*, 13, 12403-12413, 2023. DOI:10.1021/acscatal.3c02629
- [4] A.Sato, M.Shoji*, N.Watanabe, M.Boero, Y.Shigeta, M.Umemura*, Origin of Homochirality in Amino Acids Induced by *Lya* Irradiation in the Early Stage of the Milky Way, *Astrobiology*, 23(10), 1019-1026, 2023. DOI:10.1089/ast.2022.0140
- [5] N.Watanabe, M.Shoji*, K.Miyagawa, Y.Hori, M.Boero, M.Umemura, Y.Shigeta, Enantioselective amino acid interactions in solution, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25, 15023-15029, 2023. DOI:10.1039/D3CP00278K
- [6] N.Watanabe, Y.Hori*, M.Shoji*, M.Boero, Y.Shigeta, Organocatalytic-racemization reaction elucidation of aspartic acid by density functional theory, *Chirality*, 35, 645-651, 2023. DOI:10.1002/chir.23573.

5.2 学会発表

- [7]○Mitsuo Shoji, Overview of our research collaborations performed in the research area of “molecular movies”, 高速分子動画国際シンポジウム2023、淡路夢舞台、2023年11月30日-12月1日、口頭発表+ポスター発表.
- [8]○M.Shoji, M.Takeshi, Y.Hori, Y.Shigeta, H.Hayashi, T.Okajima QM/MM Free energy simulation for the catalytic reaction of bacterial copper amine oxidase, The 61st Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, The Nagoya Congress Center, Nagoya, Poster, 2023/11/14.
- [9]○Mitsuo Shoji, QM/MM study of the reaction mechanism of sesamin biosynthesis by cytochrome P450, ICCP450-JSSS, Granship, Shizuoka, oral (invited), 2023/9/28 (9/25-29).

- [10]○Mitsuo Shoji, Origin of homochirality of amino acids, ICPAC Bali 2023, The Petra Bali Resort & Villas, Bali, Indonecia, Oral (invited), 2023/9/15 (9/12-17).
- [11]○Mitsuo Shoji, The reaction mechanism of bacterial copper amine oxidase: interplay of theoretical QM/MM calculations and experimental methods, CJK-WTCC, Sungkyunkwan University (SKKU), Korea, Oral (invited), 2023/6/21 (6/20-23).
- [12]○Mitsuo Shoji, Quantum chemistry study of the origin of homochirality of amino acids, Sungkyunkwan University (SKKU), Korea, Poster (invited), 2023/6/21 (6/20-23).
- [13]○庄司光男、量子化学計算を活用した複雑酵素反応および生体分子ホモキラリティ機構の解明、量子生命科学会第 5 回大会、大阪大学、2023/5/19、口頭発表（研究奨励賞受賞講演）。
- [14]○庄司光男、渡辺七都稀、堀優太、重田育照、梅村雅之、アミノ酸のホモキラリティはアミノニトリル前駆体の異性体過剰に起因する、量子生命科学会第 5 回大会、大阪大学、2023/5/18、ポスター発表。
- [15]○庄司光男、高速分子動画像領域で研究連携中の酵素反応の量子化学解析についての最近の進捗、令和 5 年度シンポジウム・領域会議、理研横浜、2023/5/10-11、ポスター発表。

5.3 その他

- [16] 庄司光男、研究奨励賞受賞、量子生命科学会、第 5 回大会、大阪大学、2023/5/19.

| 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 | ○ | 40,000 | 0 |
| 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。 | | | |