

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月30日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15101

研究課題名(和文) 溶液中の水素イオンの動力学計算手法の開発と生体分子への応用

研究課題名(英文) Development of molecular dynamics simulation for hydronium ion in solution and the application to biomolecules

研究代表者

渡邊 宙志 (Watanabe, Hiroshi)

慶應義塾大学・理工学研究科(矢上)・特任講師

研究者番号：20767199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は溶媒の量子化学効果を取り込む手法を検証・改良する過程において、全てのハイブリッドモデルシミュレーションが影響を受けるアーティファクトを発見した。このアーティファクトは今まで議論されたことはなかったが、水素イオンのダイナミクスを再現する上でそれを補正することが非常に重要になる。そこで当初の予定を変更し、このアーティファクトの詳細な分析と補正法の提唱を行いその有効性を示すことに成功した。さらに水溶液系の中で余剰の水素イオンの連続的な座標表現を、従来我々が提唱している手法に組み込むことで、水素イオンをダイナミクス計算で安定して取り扱えるように改良し、安定で正確なシミュレーションが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

水素イオンは最も身近で重要な存在であるにも関わらず、時間発展の分子シミュレーションにおいて最も取り扱いが難しい対象であった。したがって、本研究において水素イオンを取り扱う理論的フレームワークが出来上がったことにより、今までダイナミクス計算で取り扱えなかった生体分子の(生体分子のプロトン輸送や構造の加水分解など)重要な現象や機能の解析が可能になることを示唆している。また生体分子に限らず、水素イオンは溶液中での様々な化学反応に関連しているために重要な役割を果たしている。したがって以後これら多分野のシミュレーションにも応用され、様々な現象のメカニズム解明に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：In the process of verifying and improving the method of incorporating the quantum chemical effects of solvation, we found an artifact that affects all hybrid model simulations. This artifact has not been discussed before, but the correction will be very important to reproduce the dynamics of hydronium ion. Therefore, I changed the original schedule and conducted a detailed analysis and propose the correction method for the artifacts, and succeeded in demonstrating the effectiveness.

Furthermore, we incorporated the continuous coordinate representation of the excess hydrogen ion in the aqueous solution system into the method that we have proposed before. As a result, we achieved of the stable and accurate molecular dynamics simulation for the hydrogen ion.

研究分野：生物物理

キーワード：水素イオン 分子シミュレーション 凝縮系 量子化学 ダイナミクス 物理化学

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

溶液中で水素イオン ( $H^+$ ) は、時間発展の分子シミュレーションにおいては最も取り扱いが難しい問題である。溶液中で水素イオン ( $H^+$ ) は水との複合体  $H_3O^+$  や  $H_5O_2^+$  として存在し、共有結合の生成と消滅を繰り返すことにより輸送される。したがって、溶液中の  $H^+$  を計算するには化学反応を取り扱える量子力学的(Quantum Mechanics: QM)モデルが必要とされる。しかしながら、計算コストが膨大な QM モデルを溶液などの巨大系に適用することはできない。そこで量子と古典(Quantum Mechanics: MM)である QM/MM モデルなどを用いるのが一般的である。QM/MM 法を水素イオンに適用すると2つの問題が生じる。1つ目は溶媒の拡散問題、2つ目は溶質の拡散である。前者は溶液系共通の問題であり、そこで申請者は Size-Consistent Multipartitioning (SCMP)法という新たな QM/MM 法を提唱し、解決の道筋を示してきた。後者は水素イオンに固有の問題である。従来の QM/MM 法の場合、QM の中心となる粒子を定める必要があるが、水素イオンの場合、輸送されるプロトンが刻一刻と変化する。したがって QM で取り扱うべき水素イオンが QM 領域の外に飛び出てシミュレーションが破綻する問題があるために実現が困難であった。

## 2. 研究の目的

水素イオンは、生体系での様々な化学反応に関わっており、溶液化学でも電極反応で現れる非常に身近でかつ重要な存在である。しかし、その重要性にも関わらず分子シミュレーションにおいて最も取り扱いが難しい物質の一つである。そのため現在、凝縮系における水素イオンのダイナミクスの詳細は未知であり、生体分子における役割等のそこで近年我々が開発した SCMP 法(溶媒の量子化学効果をダイナミクス計算に取り込むことが可能)を拡張し、水素イオンのダイナミクスを取り扱えるようにする。そして得られた手法を元に水素イオンが絡む生体分子の物理化学的性質を解明に活用する。

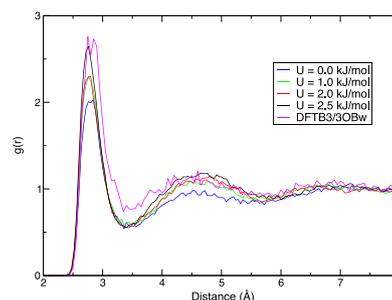
## 3. 研究の方法

当研究  $H^+$  のダイナミクスのための計算手法の改良・拡張と生体小分子への応用の2つの軸を設定し2年での達成を目標とし遂行する。初年度は、手法開発において解決すべき3つの課題ごとに、それぞれ汎用化・効率化・柔軟な溶質定義を行うことで解決を図る。次年度は開発した手法を応用して、バルクでの  $H^+$  のダイナミクスの再現により初めて算出可能になる赤外分光スペクトルおよび拡散係数の算出に挑戦する。更に生体分子への応用としてアミノ酸におけるプロトン輸送の再現と溶媒効果の解析、および水素イオンが関連する自由エネルギープロファイルなど算出する。

## 4. 研究成果

**(A) すべてのマルチスケール計算において共通するアーティファクトを定量的に見積もり、その原因と *ad hoc* な補正方法を提案した。**

研究開始時において、SCMP 法において QM モデルとして、DFTB3/30B のみが利用可能であった。しかし DFTB3/30B は計算コストが抑えられるが、水の過水和を引き起こすことが知られている。水素イオンを取り扱う上で正確な水和構造を再現することは重要である。そこで、我々はより現実的な水和構造を再現できる修正パラメータ 30Bw を利用してより正確な計算を試みた。しかし、その結果はオリジナルの 30B より

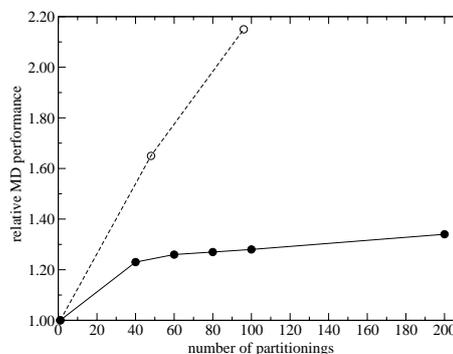


補正された動径分布関数

も再現性の悪いものであった。その結果の解析の過程で我々は、(1)すべての QM/MM などのマルチスケールシミュレーションが抱える特有のアーティファクトに由来することとその原因を発見、(2)アーティファクトを補正する方法を提唱、(3)他の QM/MM アルゴリズムと比較して SCMP 法の優位性を実証することに成功した。これら知見により他の QM モデルを用いた SCMP 法の汎用化に活用される。

### (B) 計算手法の効率化・安定化

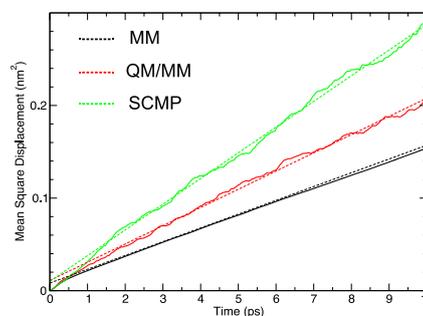
SCMP 法は、MD の各ステップにおいて複数の QM/MM 分割を定義し、得られた結果にそれぞれ重みをつけて、有効力や有効ポテンシャルを算出する。他の類似手法と比較して最も安定した計算方法であるが、全ての QM/MM 分割の重みがゼロとなりシミュレーションが破綻する可能性が残っている。我々は本研究において QM/MM 分割の更新の手順を変更することで安定化に成功した。また本来 SCMP 法は理論上高い並列化効率を持つはずであったが、従来の研究ではその並列化効率が引き出されておらず、その性能が確かめられていなかった。本研究ではアルゴリズムを改善し、実際に 200 並列までほとんど MD の計算速度が落ちずに予想された SCMP 法が高い並列化効率を持つことが実証された。



改善した SCMP 法の並列化効率

### (C) 溶媒の量子化学効果を取り込んだカチオンの水和とダイナミクス

一原子陽イオン  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  に対して SCMP 法を適用し、SCMP 法のパフォーマンスを測定すると同時に、溶媒和構造や拡散係数、赤外分光スペクトルなどに溶媒の量子化学効果が与える影響を実証した。また従来手法では、シミュレーションのアーティファクトのために拡散係数はこれらシステムに対して 100~1000 倍過小評価してしまうことが知られていたが、本研究ではそのアーティファクトの影響を受けずに高い精度で拡散係数を見積もることが可能であることが示された。また算出された赤外分光スペクトルは  $\text{Ca}^{2+}$  と  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  において異なった特徴が見出されそれが、水和構造と水の配位に関連していることが示唆された。当該結果から得られた知見は、同じカチオンである水素イオンのシミュレーション手法の開発に利用された。



拡散運動における量子化学効果の影響

### (D) 柔軟な溶質定義

水素イオンを取り扱うためには、空間のどこに余剰のプロトンが存在しているかを特定し、その座標を時間的に連続的な数値により表現する必要がある。そこで、ポストン大学の Cui 教授が以前提案した方法に修正を加え SCMP 法に組み込むことに成功した。これにより初めて安定した水素イオンのダイナミクス計算が可能になった。当該結果は、論文執筆中である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Hiroshi C. Watanabe\* and Qiang Cui “Quantitative analysis of QM/MM boundary artifacts and correction in adaptive QM/MM methods”, *J. Chem. Theory Comput.*, 掲載決定【Selected Supplemental cover】(査読あり)
2. Hiroshi C. Watanabe “Improvement of Performance, stability, and continuity by size-consistent multipartitioning QM/MM method”, *Molecules*, (2018) **23**, 1882 (査読あり)
3. #Keiichi Kojima, #Hiroshi C. Watanabe, Satoko Doi, Natsuki Miyoshi, Misaki Kato, Hiroschi Ishikita\*, and Yuki Sudo\* “Mutational analysis of the conserved carboxylates of anion channelrhodopsin-2 (ACR2) expressed in *Escherichia coli* and their roles in anion transport“ *Biophys. Physicbiol.* (2018) **15**, 179-188 #**Equal contributions** (査読あり)
4. Hiroshi C. Watanabe, Yuki Yamashita, and Hiroshi Ishikita\*, “Molecular dynamics simulations do not provide functionally relevant values of redox potential in MtrF”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, (2017) **114**, E10029-E10030 (査読あり)
5. Hiroshi C. Watanabe\*, Maximilian Kubillus, Tomáš Kubař, Robert Stach, Boris Mizaikoff, and Hiroshi Ishikita, “Cation solvation with quantum chemical effects modeled by a size-consistent multi-partitioning quantum mechanical/molecular mechanics method”, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, (2017) **19**, 17985-17997 (査読あり)
6. Naoki Sakashita, Hiroshi C. Watanabe, Takuya Ikeda, Keisuke Saito, and Hiroshi Ishikita\*, “Origins of water molecules in the photosystem II crystal structure”, *Biochemistry*, (2017) **56**, 3049-3057 (査読あり)
7. Naoki Sakashita, Hiroshi C. Watanabe, and Hiroshi Ishikita\*, “Structurally conserved channels in cyanobacterial and plant photosystem II”, *Photosynth. Res.*, (2017) **133**, 75-85 (査読あり)
8. 渡辺宙志 “溶媒の量子効果を取り込んだ quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) 分子動力学シミュレーション” アンサンブル, (2017) **19**, 116-122 (査読あり)

[学会発表] (計 11 件)

1. Hiroshi Watanabe “Incorporation of quantum chemical effects of solvent into molecular dynamics simulation” *American Chemical Society National Meeting & Expo* (2019/3)
2. 渡辺宙志 “Qualitative analysis of QM/MM artifacts and its correction in adaptive QM/MM” 第16回 FIFC シンポジウム (2019/2)
3. Hiroshi Watanabe “Recent progress and development toward incorporation of quantum chemical effects by size-consistent multi-partitioning quantum mechanical/molecular mechanics method” *Joint conference of EMLG/JMLG Meeting and the 41th Symposium on Solution Chemistry of Japan* (2018/11)
4. Hiroshi Watanabe “Structural modeling and molecular simulations provide insights into the functional mechanism of anion channelrhodopsin-2”, *The 56th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan.* (2018/9)

5. 渡邊宙志 “実用的なアプリケーションへ向けた size-consistent multipartitioning 法の改良” 第12回分子科学討論会 (2018/9)
6. Hiroshi Watanabe “Quantum chemical effects on solvation incorporated by size-consistent multipartitioning quantum mechanics/molecular mechanics method” *International Symposium on Molecular Science – Physical Chemistry/Theoretical Chemistry* (2018/3)
7. Hiroshi Watanabe “Cation solvation with quantum mechanical effect incorporated by size-consistent multipartitioning quantum mechanics/molecular mechanics method”, *The 55<sup>th</sup> Annual Meeting of Biophysical Society of Japan.* (2017/9)
8. 渡邊宙志 “溶媒の量子化学効果を取り込んだ赤外分光計算” 第11回分子科学討論会 (2017/9)
9. Hiroshi Watanabe “Electron transfer pathway in a multiheme”, *Extracellular Electron Transfer: Mechanisms and Opportunities.* (2017/8)
10. 渡邊宙志 “多ヘムシトクロム MtrF における電子移動経路” 第17回蛋白質科学会 (2017/6)
11. 渡邊宙志 “溶媒の量子化学効果を取り込んだ陽イオンの溶媒和構造とダイナミクス” 第20回理論化学討論会 (2017/5)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号 (8 桁) :

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 山田 真行

ローマ字氏名 : Yamada Masayuki

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。