

令和元年6月7日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K17815

研究課題名(和文) 反応経路の決定を軸とした生体内プロトン移動反応における量子効果の探求

研究課題名(英文) Exploration of quantum effects on proton transfer reactions in biomolecules via the determination of reaction pathways

研究代表者

水上 渉 (Mizukami, Wataru)

九州大学・総合理工学研究院・助教

研究者番号：10732969

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：酵素内プロトン移動反応を定量的に記述するためのポテンシャル曲面構築法に関する方法論の開発をおこなった。微分情報を含んだガウス過程を使った Indirect Gradient Enhanced Kriging法の応用や、ONIOM法とLASSOポテンシャル法との融合などをおこない、ポテンシャル面構築法の高度化を達成した。また、高精度電子相関法と比較的精度の劣る密度汎関数法とを組み合わせたポテンシャルを用いて、浸透圧調整物質であるTMAOの振動スペクトル解析をおこなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

量子力学的効果を生命が利用していることが様々な研究から示唆されており、いくつかの酵素反応などでは律速段階の反応がトンネル効果によって進むということがわかってきている。しかし、その過程や量子効果を活かすためのメカニズムを分子・原子レベルで明らかにすることはいまもって難しい課題となっている。本研究成果は、コンピュータ・シミュレーションを利用したプロトン移動反応の定量的記述に必要な要素技術を構築したものである。プロトンを用いた量子生命現象の詳細解明に繋がると期待される。

研究成果の概要(英文)：We developed the following two methods for constructing quantitative potential energy surfaces (PESs) in condensed phase to quantitatively describe proton transfer reactions in enzymes: The Indirect Gradient Enhanced Kriging method, which is a Gaussian process algorithm with information of forces, was utilized to reduce the number of quantum chemical calculations for PES constructions; the ONIOM approach was used to incorporate environmental effects to our highly accurate LASSO potentials. Moreover, we performed anharmonic vibrational spectrum analysis of an osmolyte molecule TMAO using a PES where density functional theory calculations were hybridized with accurate electron-correlation calculations.

研究分野：物理化学

キーワード：量子化学 ポテンシャル曲面 機械学習 核の量子効果

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年様々な研究によって、タンパク質がプロトンの持つ高い量子性を活用していることが示唆されている。例えば、Aromatic Amine Dehydrogenase (AADH) という酵素では、55 という高い速度論的同位体効果 (KIE) が確認されている。さらに、理論計算からは律速段階となっているプロトン移動反応の 99.9% がトンネル過程を経由して起こっているという報告がある。別の例では、Glutamate Mutase (GM) が挙げられる。この酵素は産業的に広く用いられるラジカル反応と酵素特有の高い選択性を兼ね備えた系である。その特性から反応機構に興味を持たれているが、この系も AADH と同様に律速段階となるプロトン移動における量子効果の重要性が報告されている。このように一部の生体分子にはプロトンの持つ量子性を利用するメカニズムが備わっていることがわかってきている。ところが、その仕組みの詳細はわかっていない。その解明には、プロトンが反応の過程でどう動き、その動きが他の運動・自由度とどのようにカップルするかを明らかにする必要がある。それには実際の反応過程の情報が必要である。そして、それは量子性を考慮した反応過程でなくてはならない。実験的にこうした情報を得ることは難しく、計算シミュレーションによる解析が必要となってくる。しかし、後述するように理論計算上でも、プロトン移動反応を定量的に記述することは極めて困難であった。

本研究開始以前、研究代表者は LASSO という線形回帰法を用いて、高精度かつコンパクトなポテンシャル関数を自動的に構築する方法を作り上げていた。この手法を使い、タンパク質内の分子内プロトン移動のプロトタイプと言われるマロンアルデヒドのトンネル効果の記述に取り組み、当時として最も精度良い結果を得ていた (なお、2019 年 3 月末現在でもより精度の高い計算結果は報告されていない)。その過程を通じて、水素移動における量子効果 (特にトンネル効果) を計算機上で再現するには、1.) 定量的なポテンシャル面が必要であり、2.) 量子効果に重要となる自由度と相互作用をきちんと取り扱う必要があるということがわかっていった。研究開始当初においては、気相における少数分子に関してようやくこの 2 点を満たした計算がおこなえるようになったばかりであった。上述の GM や AADH といった系に対して、核の量子効果を考慮した信頼のおけるシミュレーションと解析を実行する手段は存在しなかった。「生命はトンネル現象をどのように利用しているのか?」という問いに答えるためにも、酵素のような大規模系における定量的量子ダイナミクス計算法の確立が望まれていた。

2. 研究の目的

酵素のような大規模系における定量的量子ダイナミクス計算法の確立により、Glutamate Mutase (GM) と Aromatic Amine Dehydrogenase (AADH) といった酵素のプロトン移動反応の量子的な反応経路を決定することが最終的な目標である。量子反応経路が求まれば、量子効果を活用するために生体分子が持つ仕組み (構造・振動運動上の特徴) を明らかにすることができる。本研究では、そのために必要な大規模系を目指した定量的ポテンシャル面構築技術と量子反応経路決定法の開発を目指した。

3. 研究の方法

上述の目的達成に向けて、研究代表者がブリストル大学 (当時) の David P. Tew 博士と共同で開発してきた量子ダイナミクス用のプログラムパッケージ DYNAMOL を基盤として、理論やプログラムの開発をおこなった。DYNAMOL には、非調和波動関数を試行波動関数とした量子拡散モンテカルロ (DMC) を実装している。研究開始当初、量子反応経路決定法については、DMC を大規模系へ拡張し、古典的反應経路からの変位の期待値として求める予定であった。しかし、反応の始状態と終状態においてエネルギー差がある系に対して効率的なサンプルを可能としてくれる試行波動関数作成が難しいことがわかった。加えて、GM や AADH のような系のプロトン移動反応においては振動波動関数が束縛状態にないと考えられる。DMC とは別のアプローチが必要となったが、Path Integral Molecular Dynamics (PIMD) をベースとした方法の発展が著しいこともあり、研究期間中に他の研究グループが発表した方法によって解決の見込みがついた。研究期間中の 2016 年に E. Mátyus らが、研究代表者らの LASSO ポテンシャルを使い、PIMD を用いることでトンネル分裂のような量子効果が本質的な現象でも、DMC に近い精度を得ることが可能となることを示した。そこで量子反応経路決定法については PIMD を使う方針に切り替え、本研究ではポテンシャル関数の高精度化に注力することとした。

ポテンシャル関数は、通常、電子状態計算を様々な核座標配置に対して実行し、得られたエネルギーを解析的関数にフィッティングすることで得られる。そのためポテンシャル曲面の精度は 2 つの要素によって決定される。一つは、電子状態計算の計算レベルである。二点目は、フィッティングの精度である。

まず、第一点目の「どういった計算法を用いるか」によって、ポテンシャル関数の最大精度が規定される。2010 年頃から F12 理論と呼ばれる露わに相関した電子状態理論の実用化が進むに従い、電子状態計算自体が持つ誤差はプロトン移動反応を記述するのに十分な小ささになってきている。ただし、これは少数分子系の場合についてのみで、酵素のような大規模系で重要になる環境効果の取り込みをおこなう工夫が必要である。この点については、QM/MM の考えを使うこととした。具体的には諸隈らによる ONIOM 法を用い、活性中心領域について高精度なポテンシャルを用意し、環境効果は低レベルなポテンシャル関数 (計算手法) で取り込むことと

した。また、分子間相互作用をより精度良く記述するために分極可能力場についても検証をおこなった。

第二点目については、フィッティングに使うデータ点（つまり電子状態計算の数）を増やしていけば原理的には解決する。しかし、その方法ではポテンシャル関数は複雑になり、その後の量子ダイナミクス計算が現実的な時間で計算できなくなる。そもそも、データ点を増やすには計算コストの高い電子状態計算を増やすデータ点数分実行する必要がある。むやみにデータ点を増やすことも系が小さい場合を除き、現実的ではない。よって、より少ないデータ点の数から、より電子状態計算を忠実に再現できるようなフィッティング方法が望ましい。そのような手法として、ガウス過程に微分情報を導入したポテンシャル関数生成法を作成した。

4. 研究成果

研究代表者がこれまでに開発してきた手法は、少数分子系に対して極めて高精度なポテンシャル面を構築することが可能であるが、それには十分なデータ点が必要となる。一般にデータ点の生成コストと必要な点数は系が大きくなりつれ増大していく。そのため酵素のような複雑な分子系に対してはより少ないデータ点数で定量的なポテンシャルを作れる方法が望まれる。そこで第一原理計算からポテンシャル面を構築する方法として、新しくガウス過程を用いた方法を開発・実装した。流体力学などにおける Indirect Gradient Enhanced Kriging (IGEK) に相当する方法であり、1次のテイラー展開を用いて微分情報を含むことでより少ないデータ点数でより誤差の少ないポテンシャル面を構築することが可能である。IGEKは直接的に微分情報を組み込む Direct Gradient Enhanced Kriging よりも、データ構造が単純でありより疎な表現となっている。この手法によってポテンシャル面の高精度化がより簡便におこなえるようになった。開発した手法は Nudged Elastic Band (NEB) (古典的な) 反応経路探索へ応用し、NEB 計算の効率化を確認した。

反応中心外の環境効果を取り込む方法として、ONIOM 法を用いたアプローチを検証した。テスト系としては、固体表面 (Pt111 面) における水の振動運動を選んだ。環境効果が大きく、構造が well-defined、そして実験値がある、という条件が揃っているためである。水 1 分子を高精度なポテンシャル関数で記述し、系全体はスラブモデルを用いて DFT 計算を用いて計算した。ONIOM によって得られたデータ点から、LASSO 法を用いて対称系のポテンシャル関数を生成した。このポテンシャル関数を用いた、VCI 計算により基音を実験値に対して 1% 程度の誤差で再現することに成功した。この VCI 計算では、5 体のモードカップリングまで考慮しており、現在最も高精度な吸着分子の振動数計算が実現した。また、異種の計算法を組み合わせる方法として、Bürger らの異なる計算レベルを混合することで 4 次の多項式ポテンシャルの精度を向上する方法を使用し、生体内で浸透圧を調整する物質として知られる TMAO の高精度ポテンシャルも作成した。TMAO に対する非調和振動解析をおこなうことで、界面和周波発生分光の正確な解釈とピークの帰属が可能となり、TMAO の両親媒性に対する基礎的知見 (TMAO の水・疎水性界面での振る舞い) を得ることができた。加えて、分極可能力場の作成のテストケースとして、小分子である共結晶系に対する AMOEBA 力場の開発もおこなった。点電荷モデルでは記述の難しいハロゲン結合の異方性などを再現することに成功した。

一連の開発により、酵素内化学反応における量子反応経路を定量的に計算するための道筋をつけることができた。ただ、これまで開発してきた手法は連携がうまくできておらず、実装という点でまだ課題が残っている。今後はプログラムの改善をおこない、研究期間中に間に合わなかった GM や AADH の量子反応経路の解析をおこなうことを予定している。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

Tatsuhiko Ohto, Ellen H. G. Backus, Wataru Mizukami, Johannes Hunger, Mischa Bonn, and Yuki Nagata, "Unveiling the Amphiphilic Nature of TMAO by Vibrational Sum Frequency Generation Spectroscopy", *J. Phys. Chem. C* 120, 17435-17443 (2016).

Toru Shiozaki and Wataru Mizukami, "Relativistic Internally Contracted Multireference Electron Correlation Methods", *J. Chem. Theory Comput.* 11, 4733-4739 (2015)

[学会発表] (計 8 件)

水上 涉, "第一原理振動状態理論の開発: 生体分子における量子現象解明を目指して", 大阪大学, 2019-01-09 (口頭発表)

水上 涉, 藪下 彰啓, 原田 明, 青木 百合子, "H₂O を介した O₂-I-間の電荷移動励起について

の理論的研究” 第12回分子科学討論会，福岡，2018-09-13 (ポスター)

水上 涉，“振動波動関数理論による C-H 振動の解説：「凝縮系の理論化学」を機とする共同研究” 凝縮系の理論化学 2018，那覇，2018-03-12 (招待講演)

水上 涉，“精密振動状態理論：理論はどこまで精確になったか？” 第4回電子状態理論シンポジウム，早稲田大学，2017-11-11 (招待講演)

水上 涉，“少数原子系の精密理論振動分光” 北大理論化学研究会：実践理論化学の最前線，北海道大学，2017-11-16 (招待講演)

Wataru Mizukami and Yuriko Aoki “Modeling molecular interactions in halogen-bonding cocrystal” International Symposium on Multi-scale Simulation of Condensed-phase Reacting Systems (MSCRS2016)，名古屋大学，2016-10-11 (ポスター)

水上 涉 “振動状態理論と半大域ポテンシャルの構築” 凝縮系の理論化学，琉球大学，2016-03-10 (招待講演)

Wataru Mizukami, Ken Matsubara and Yuriko Aoki “Analysis and modeling of molecular interactions in halogen-bonded cocrystal” The 51st Symposium on Theoretical Chemistry, ポツダム，ドイツ，2015-09-20 (ポスター)

6 . 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
なし

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。