

超並列 QM/MM-ER 法を用いた ATP 加水分解反応の自由エネルギー解析

(東北大院・理) ○三木 雄詩、高橋 英明*、森田 明弘

Free energy analyses for ATP hydrolysis by using massively parallel QM/MM-ER simulations

(Graduate School of Science, Tohoku University) ○Y. Miki, H. Takahashi*, A. Morita

【はじめに】 ATP(Adenosine Triphosphate)は生体におけるエネルギーの通貨であり、その加水分解反応の自由エネルギー変化を解析することは、ATP エネルギーが力学的エネルギーへ変換される機構を解明する上で重要である。ATP は状況に応じて様々な電荷状態を取るにも関わらず、加水分解反応において放出される自由エネルギーは、ほぼ一定である[1]。また、ATP は最大で 4 つの余剰電子を持ち、水溶液中ではこれらの余剰電子が溶媒分子の運動に応答して著しく揺らぐと考えられる。従って、自由エネルギー計算においては、電子状態計算に加えて、溶媒を分子論的に記述することが求められる。我々はこれまでに、ハイブリッド型のシミュレーション(QM/MM 法)とエネルギー分布関数を基本変数とする溶液論(エネルギー表示の理論)[2]を結合させることにより、効率よく自由エネルギーを計算する方法(QM/MM-ER 法)を開発した[3,4]。また、電子状態計算について、実空間グリッドを基底とする Kohn-Sham の密度汎関数法を用いることで高い並列化効率を実現した。本研究では、超並列 QM/MM-ER 法を用いて、ATP の加水分解自由エネルギー変化を解析する。

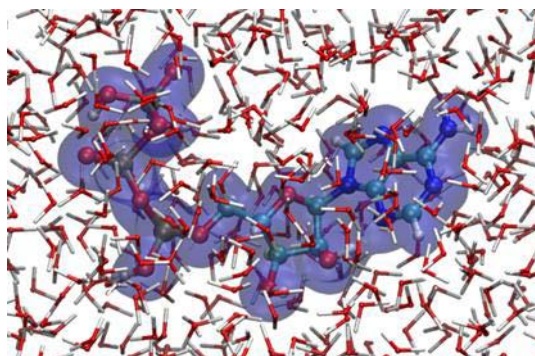


図 1. ATP の QM/MM スナップショット

【方法論】 溶液における溶質の電子状態の自由エネルギーを $\Delta\mu$ とすると、溶液中の反応の自由エネルギー変化 ΔG は、生成物と反応物の $\Delta\mu$ の差で表される。QM/MM-ER 法による自由エネルギー計算では $\Delta\mu$ を二体的な相互作用による寄与 $\Delta\bar{\mu}$ と多体的な相互作用による寄与 $\delta\mu$ に分解する。すなわち、

$$\Delta\mu = \Delta\bar{\mu} + \delta\mu \quad (1)$$

$\Delta\bar{\mu}$ は電子密度が任意の分布 \bar{n} に固定されている QM 系の溶質の溶媒和自由エネルギーであり、通常のエネギー表示の理論[2]が適用可能である。 $\delta\mu$ は残余の自由エネルギーであり、電子密度 \bar{n} の周りに電子密度が揺らぐことによる自由エネルギー変化を含む。但し、 $\delta\mu$ は電子状態のエネルギーも含む。我々が最近開発した方法[4]では、 $\delta\mu$ の計算において、エネルギー座標 η を溶質の電子密度が分極することによる系全体のエネルギー変化にとり、溶液系と参照系において η の分布関数 $Q(\eta)$ および $Q_0(\eta)$ を構築することで、 $\delta\mu$ は厳密に

$$\delta\mu = \int d\eta W(\eta) \left[k_B T \log \left(\frac{Q(\eta)}{Q_0(\eta)} \right) + \eta \right] \quad (2)$$

と定式化される。式(2)において $W(\eta)$ は規格化された適切な重み関数である。

QM 系の電子状態計算は、実空間グリッドを基底とする Kohn-Sham の DFT により決定する。

ハミルトニアン の 主要な演算子は実空間表示において局所または準局所的なので、空間分割による並列化が有効となる。本研究では電子状態計算を MPI と OpenMP のハイブリッド並列により実行した。

【計算の詳細】 反応物及び生成物の溶媒和自由エネルギーを上記の超並列 QM/MM-ER 法により計算することで、加水分解自由エネルギー変化 ΔG を求めた。電子状態計算は交換相関エネルギーに BLYP を用いて、128MPI \times 4OMP の 512 並列による実空間 KS-DFT によって実行した。溶媒は SPC/E モデルの水分子で構成した。時間刻みは 1fs とし、溶液の熱力学的条件は 300K、1.0g/cm³とした。MM 系の力場として OPLS-AA を使用した。但し、-2 価、-3 価及び-4 価の溶質分子については原子のサイズパラメータを別途最適化した。計算には Cray XC30 (京都大・学術情報メディアセンター) を使用した。

【結果と考察】 各価数における ATP の加水分解反応の自由エネルギー変化 ΔG とその分解項である $\Delta\Delta\bar{\mu}$ 及び $\Delta\delta\mu$ を図 2 に示した。ATP のモデル分子であるピロリン酸 (PPI) の結果も合わせて示した。 $\Delta\Delta\bar{\mu}$ は反応前後の水和の自由エネルギー変化であり、 $\Delta\delta\mu$ は電子状態の自由エネルギー変化である。図 2 によれば、ATP、PPI それぞれにおいて、系の水和の自由エネルギー変化 $\Delta\Delta\bar{\mu}$ は、加水分解の前後で大きく吸熱的であることがわかる。一方、系の電子状態の自由エネルギー変化 $\Delta\delta\mu$ は、大きく発熱的である。結果として、 $\Delta\Delta\bar{\mu}$ と $\Delta\delta\mu$ との間で大きな相殺が起こることで、どの価数の反応においても加水分解による自由エネルギー変化 ΔG は -10 kcal/mol 前後となり、計算によって実験値[1]を定量的に再現することに成功した。以下に、 ΔG の分解項がこのような振る舞いを持つ理由を考察する。

Born 近似によれば、溶質の水和による安定化はその価数の 2 乗に比例して大きくなる。従って、加水分解に伴う電荷の分裂により、水和自由エネルギーは大きく不安定化する。これが、余剰電子の増加に伴い $\Delta\Delta\bar{\mu}$ が不安定化する原因である。実際、Born 近似による溶媒和自由エネルギー変化は ATP や PPI の $\Delta\Delta\bar{\mu}$ の振る舞いを定量的によく再現する。一方、加水分解による電荷の分裂により、分子内の余剰電子の静電反発は大きく軽減される。従って、電子状態の自由エネルギー変化 $\Delta\delta\mu$ は余剰電子の増加に伴い安定化する。このように、加水分解による自由エネルギー変化 ΔG の起源が解明された。しかし、何故、 $\Delta\delta\mu$ と $\Delta\Delta\bar{\mu}$ が絶妙に相殺し、価数に対して ΔG の一定値性が生じるかは自明ではない。今後、元素の変化による加水分解の自由エネルギーの変化を解析する予定である。

【参考文献】 [1] P. George, et al. *Biochim Biophys. Acta*, **223**, 1 (1970). [2] N. Matubayasi, et al. *J. Chem. Phys.* **113**, 6070 (2000). [3] H. Takahashi, et al. *J. Chem. Phys.* **121**, 39890 (2004). [4] H. Takahashi, et al. *J. Chem. Phys.* **136**, 214503 (2012)

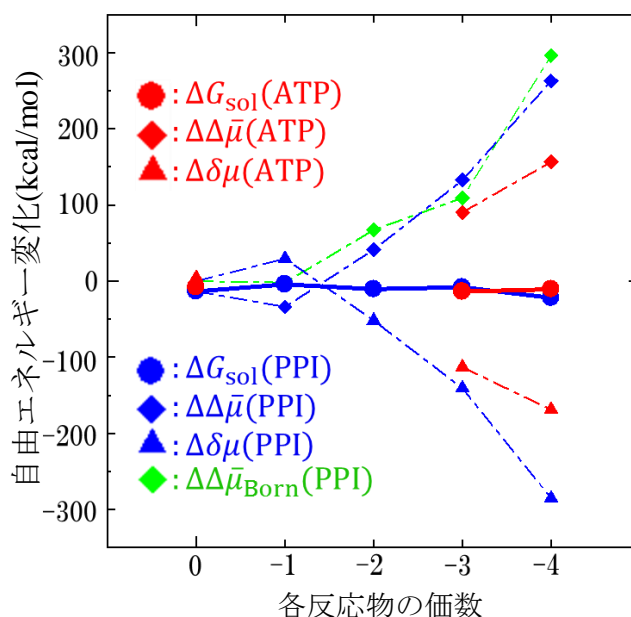


図 2. ATP と PPI の各価数における加水分解による自由エネルギー変化 ΔG とその分解項