

QM/MM法に基づく生体分子の非調和振動解析

¹理研CPR・杉田理論分子科学, ²理研・計算科学研究セ, ³理研・生命機能科学研究セ
○八木清¹, 杉田有治^{1,2,3}

Anharmonic vibrational analysis of biomolecules based on a QM/MM potential

○Kiyoshi Yagi¹, Yuji Sugita^{1,2,3}
¹TMS, RIKEN, Japan; ²R-CCS, RIKEN, Japan; ³BDR, RIKEN, Japan

【Abstract】 We have implemented a hybrid QM/MM method into a molecular dynamics (MD) program, GENESIS, by interfacing with external quantum chemistry programs (Gaussian and Q-Chem). The method is combined with SINDO, which generates the anharmonic potential energy surface (PES) and performs vibrational self-consistent field (VSCF) and post-VSCF calculations. The performance of anharmonic vibrational calculations based on the QM/MM potential is assessed through pilot applications to phosphate ions in solution and internal water molecules in bacteriorhodopsin.

【序】 振動分光法は、水素結合などの分子間相互作用を鋭敏に検出可能であり、差スペクトルや共鳴ラマン等により部位特異的なスペクトルをモニターすることで、複雑な生体分子系の構造変化と機能を解明できる極めて有力な解析法である。しかし、多くの場合、スペクトルの解釈は困難であり、帰属を確定するため変異体や同位体を用いた検証が行われている。従って、理論計算による振動スペクトルの予測は、スペクトルと構造を結びつけ、生体分子の機能を理解する上で極めて重要である。

近年、振動状態計算は大きく進展した。従来、調和振動解析が主流であったが、非調和性を考慮した計算法が開発されてきた。Gaussian や GAIMMESS などの量子化学 (QM) 計算プログラムでは、振動摂動 (VPT) 法と振動 SCF 法 (VSCF)・振動 MP2 法 (VMP2) が利用可能である。我々は VSCF 法を擬縮退摂動論 (QDPT) により拡張した VQDPT2 法を開発し、SINDO プログラムに実装した[1]。これらの方法により、孤立分子系に対する定量的精度の振動計算が可能である。本研究では、非調和振動計算を基盤とし、生体分子系に対する振動解析法を開発する。

我々のグループでは、分子動力学 (MD) 計算プログラム GENESIS を開発し、生体分子に対する応用計算を行っている[2]。GENESIS は高い並列性能を持ち[3]、generalized Replica Exchange with solute tempering (gREST)[4]などの効率的なサンプリング法を実装している。さらに、最近、クライオ電子顕微鏡データへの fitting[5]など、機能拡張が進んでいる。本研究では、まず GENESIS に QM/MM 法を実装した。

QM/MM 法は、興味のある部分系を高精度な QM 計算で扱い、周囲の環境を安価な分子力場 (MM) で扱うハイブリッド法である。これまで QM/MM 法に基づく振動解析が報告されているが、振動計算は調和近似が用いられていた[6]。一方、(多くの場合、*ab initio* MD で得られる) 古典トラジェクトリーから時間相関関数を求め、そのフーリエ変換によりスペクトルを計算する方法もよく用いられているが、この場合、分子振動の量子性が近似されている。QM/MM ポテンシャルに基づく量子的な非調和振動計算は、我々の知る限り、本研究が初めてである。

本研究では、GENESIS に QM/MM 法を実装し、GENESIS と SINDO を組み合わせ

ることで生体分子に対する非調和振動解析を実施した。水溶液中のリン酸イオンとバクテリオロドプシンの内部水に対する応用を通して、その精度を検証する。

【方法】 GENESIS のエネルギー計算ルーチンから外部 QM プログラム (Gaussian または Q-Chem) を呼び出すインターフェイスを作成した。MM 電荷の存在下で QM 計算を実行し、得られたエネルギーとエネルギー勾配を出力ファイルから読みこみ、構造をアップデートする。また、L-BFGS-B アルゴリズムと macro/micro-iteration 法による効率的な構造最適化と部分構造の Hessian による調和振動解析を実装した。

QM/MM 計算により得られた平衡構造と基準振動モードを用いて非調和 PES を作成する。4 次テイラー展開ポテンシャル (QFF) の展開係数をエネルギー勾配の数値微分により計算する。4 体項を無視した QFF (3MR-QFF) 係数の計算には、振動自由度を f とすると、 $1 + 2f + 2f^2$ 個の構造における QM/MM 計算が必要である。また、 n 体項までの M 点グリッド PES (n MR-Grid PES) を生成するには $f C_n M^n$ 個の構造で QM/MM エネルギー計算が必要となる。膨大な数の構造で QM/MM 計算を実行するため、MPI 並列により並行処理を実装した。

得られた非調和 PES に対する Schrödinger 方程式を VSCF や post-VSCF 法により解く。得られた振動波動関数と PES の計算と同時に得られる双極子モーメント曲面を用いて、赤外スペクトルを求める。

【結果】 開発した方法を水中のリン酸イオン (H_2PO_4^-) へ応用した。 H_2PO_4^- とその周囲の水分子を QM 領域とし、それ以外の水分子を MM 領域とした。QM 計算は B3LYP-D3/cc-pVTZ、MM 計算は TIP3P を用いた。非調和 PES は 3MR-QFF と 1MR-Grid PES を組み合わせ、VQDPT2 計算によりスペクトルを求めた。得られた結果を図 2 に示す。 H_2PO_4^- は水分子と強く相互作用するため、孤立系 (図 2c) のスペクトルは溶液中のスペクトル (図 2b) と大きく異なっている。P=O 結合は水素結合を accept するため、その伸縮振動 (ν_{PO} , ν_{PO}) 低波数シフトする。一方、P-OH の水素は水素結合を donate するため、P-O-H 変角振動 (δ_{H}) と O-P-O-H torsion (τ_{OPOH}) は高波数シフトする。溶媒効果と非調和性を考慮することで実験と非常に良い一致が得られた。

さらに、バクテリオロドプシンの内部水に対する計算結果を当日発表する。

【参考文献】

[1] Yagi, K., *Mol Sci* **2016**, *10*, A0085. [2] <https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt>. [3] Jung, J. *et al.*, *WIREs Comput Mol Sci* **2015**, *5*, 310; C. Kobayashi *et al.*, *J. Comput. Chem.* **38**, 2193 (2017). [4] Kamiya, M. and Sugita Y., *J. Chem. Phys.* **2018**, *149*, 072304. [5] Mori T. *et al.*, *Structure* in press. [6] Cui, Q. and Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112* 1133; Klähn M. *et al.* *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108* 6186.

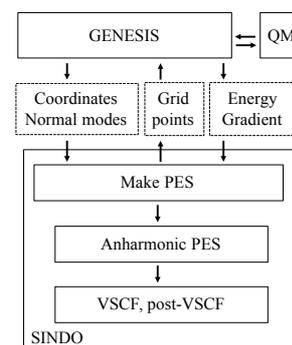


Fig. 1: The interface between GENESIS and SINDO.

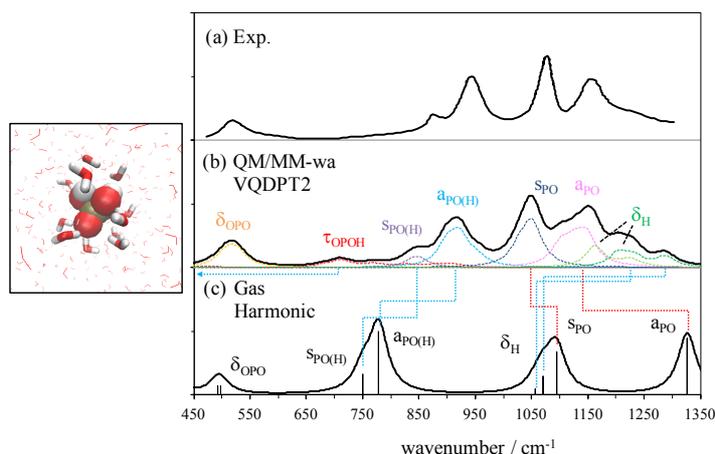


Fig. 2: The infrared spectrum of H_2PO_4^- in solution. (a) Experiment, (b) Weight average of VQDPT2 spectra obtained by the QM/MM potential, (c) Harmonic spectrum of H_2PO_4^- in the gas phase. δ_{OPO} : OPO bending modes, τ_{OPOH} : OPOH torsion, $\nu_{\text{PO(H)}}$ and $\bar{\nu}_{\text{PO(H)}}$: symmetric and asymmetric PO stretching modes of hydroxyl groups, ν_{PO} and $\bar{\nu}_{\text{PO}}$: symmetric and asymmetric PO stretching modes, δ_{H} : POH bending mode.