

課題名 (タイトル) :

分子の非調和性と柔軟性を考慮した振動状態理論の開発と応用

利用者氏名 : ○八木 清*、大滝 大樹*、Thomsen Bo*

所属 : *杉田理論分子科学研究室

レプリカ交換分子動力学法と非調和振動状態計算
によるポリペプチドの構造決定
(担当 : 大滝)

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

神経伝達物質とその受容体の分子認識は薬理学的重要性から広く研究されている。分子認識には水素結合が重要な役割を果たしていると考えられているが、詳細な構造は明らかでない。本研究は、振動分光実験と理論計算で共同し、両者の結合構造を明らかにすることを最終的な目的としている。

β 2-アドレナリン受容体では、アミノ酸配列における 204 番目および 207 番目のセリンがアドレナリンのカテコール OH 基と水素結合を形成することが予測されている。そこで、共同研究者である藤井グループ (東工大) では、まず受容体単体の構造を明らかにするため、上記 2 つのセリンを含む 5 残基ペプチド SIVSF (S=セリン(Ser), I=イソロイシン(Ile), V=バリン(Val), F=フェニルアラニン(Phe); 図 1) を合成し、レーザー蒸発超音速ジェット分光法によりペプチド単体の振動スペクトルの測定に成功した。この方法では、試料を非破壊的に蒸発させ、気相中で極低温に冷却することで、安定構造に“固まった”分子の振動スペクトルを構造選択的かつ高分解能で得ることができる。

従来、分子の構造決定は量子化学計算による構造最適化と調和振動数計算を行い、実験スペクトルと比較することで行われてきた。しかし、ペプチドは柔らかく膨大な数の準安定構造が存在するため、最安定構造の探索が難しく、そのまま適用することは困難である。さらに、分子内に多数存在する水素結合は非調和性が強く、調和近似に基づく計算は信頼性が低い。これらの問題に対し、レプリカ交換分子動力学法による効率的な配座サンプリング、クラスタ解析を用いた類似構造のグループ化、振動の非調和性を露わに取り込んだ振動状態理論を組み合わせた構造決定手法を考案した。

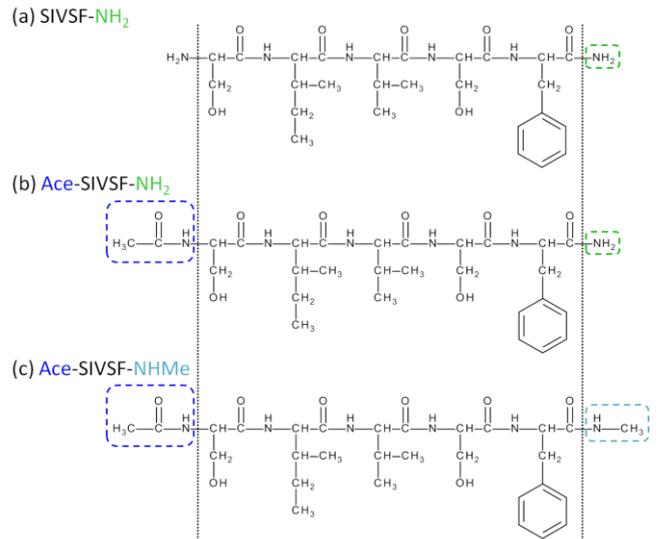


図 1 : SIVSF の構造式。(a) 末端非修飾の SIVSF-NH₂, (b) N 末端のみを修飾した Ace-SIVSF-NH₂, (c) 両末端を修飾した Ace-SIVSF-NHMe。

前年度は考案手法を SIVSF-NH₂ (図 1(a)) に適用し、構造決定に成功した。しかし、実際のアドレナリン受容体には存在しない両端の NH₂ が、不要な水素結合を作ってしまう可能性が示唆された。そこで、末端を修飾して不活性にした Ace-SIVSF-NH₂ (図 1(b)), Ace-SIVSF-NHMe (図 1(c)) についてもスペクトルを取得し、構造決定を行うことで、末端修飾の影響を調べた。今年度は、Ace-SIVSF-NH₂ (図 1(b)) の構造決定を行った。このペプチドは実験により 2 つの振動スペクトルが観測され、2 種類の構造を取ることが分かっている。

2. 具体的な利用内容、計算方法

取得された振動スペクトルの一方は、末端非修飾の SIVSF-NH₂ (図 1(a)) のスペクトルと類似していたため、前年度に決定した SIVSF-NH₂ の安定構造の N 末端をアセチル基に置き換え、量子化学計算プログラム Gaussian09 を用いて構造最適化を行い、振動計算のための構造を得た。また、もう一方のスペクトルの構造決定には、レプリカ交換分子動力学法により構造空間のサンプリングを行い、30,000 点のスナップショット

を取得した。プログラムは NAMD, 力場は CHARMM36 with CMAP を用いた。次に, k 平均法によるクラスタ解析を用いて類似構造のグループ化を行い, 30,000 点の構造から約 300 個のグループを得た。その後, 各グループにおける平均構造に最も近い構造を代表構造として抽出した。このようにして得た約 300 個の構造に対し, Gaussian09 を用いて構造最適化を行い, その中からエネルギーの最も低い構造を候補構造とした。上記 2 構造について Hessian 計算およびエネルギー一点計算を行い, 正確な非調和ポテンシャルを構築した。量子化学計算のレベルは全て B3LYP/6-31(++)G(d,p)とした。得られた非調和ポテンシャルを用いて, 近年報告書らにより開発された oc-VQDPT 法を用いて振動数計算を行った。

3. 結果

実験で測定されたスペクトルと, 計算によって得られたスペクトルとの比較を図 2, 3 に示す。どちらも実験 (赤線) と計算 (黒線) の振動数がよく一致しており, 計算した二つの構造が実験で観測された Ace-SIVSF-NH₂ の構造と結論付けられる。計算は構造からスタートするため, 観測された構造がどのように水素結合しているか, スペクトルの個々のピークが分子のどの振動に対応しているかを明確に判定できる。図 2, 3 には, 観測された構造の水素結合の様子およびスペクトルのピークの帰属も示してある。解析の結果, 観測された 2 構造は N 末端側の Ser の OH の水素結合構造のみが異なり, 他は同じ構造を取っていることが分かった。また, 「2. 具体的な利用内容、計算方法」にも述べたように, 片方は SIVSF-NH₂ の安定構造と同じ水素結合パターンを有する。これらのことから, N 末端側の末端修飾が SIVSF の構造に及ぼす影響は小さいと結論付けられる。

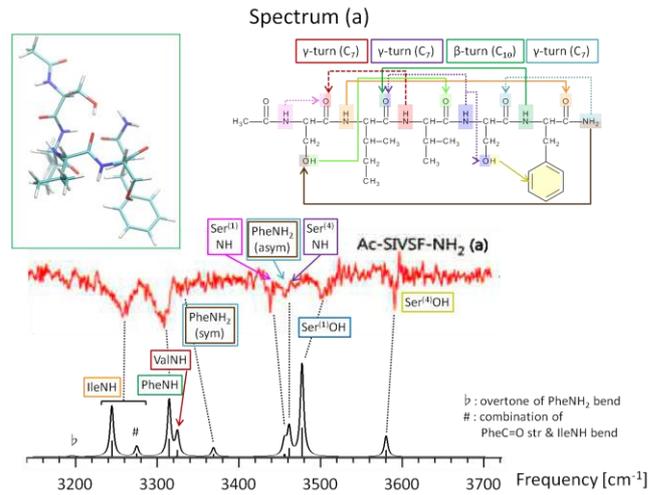


図 2: Ace-SIVSF-NH₂ のスペクトル(a) (下段赤線) と対応する構造での振動計算 (下段黒線) との比較とスペクトルの帰属。上段には対応するペプチドの構造と水素結合パターンを示す。

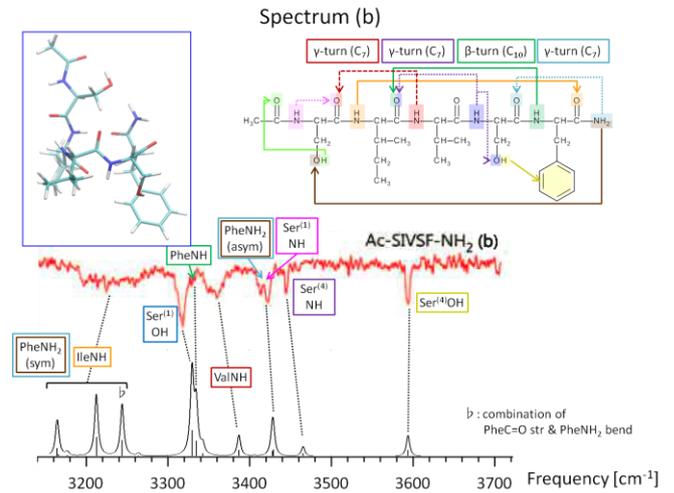


図 3: Ace-SIVSF-NH₂ のスペクトル(b) (下段赤線) と対応する構造での振動計算 (下段黒線) との比較とスペクトルの帰属。上段には対応するペプチドの構造と水素結合パターンを示す。

4. まとめ

N 末端をアセチル基で修飾し不活性化した 5 残基ペプチド Ace-SIVSF-NH₂ に対し, 分子動力学計算, 量子化学計算などを実施し, 振動分光実験により観測されたスペクトルに対応する二つの構造を決定することに成功した。SIVSF-NH₂ との構造類似性から, N 末端側の修飾は, ペプチドの構造に大きく影響を与えていないことが分かった。

5. 今後の計画・展望

両末端を修飾して不活性化した SIVSF (Ace-SIVSF-NHMe; 図 1(c)) の構造決定を行う。こ

のペプチドについては、既に共同研究者によりスペクトルの取得に成功しており、SIVSF-NH₂、Ace-SIVSF-NH₂ のどちらとも異なるスペクトルが得られている。これは、両末端を不活性化することで、これまでに構造決定したペプチドとは異なる構造を取っていることを示唆している。

さらに、アドレナリンと Ace-SIVSF-NHMe の分子クラスタについてもスペクトルが取得されている。これについても構造決定を行い、SIVSF とアドレナリンがどのように水素結合を形成するかを調べる。

Calculating the Infrared Spectra of the Eigenion using Anharmonic Vibrational Theory

(担当 : Thomsen Bo)

1. Background and purpose of the project

The Eigen ion motif (H₃O⁺) is, along with the Zundel ion motif (H₂O·H⁺·OH₂), a model system for the free protons interacting with water in acidic solutions. The properties and motions of these ions micro solvated in water are therefore an important tool for modeling and predicting the properties of bulk acidic solutions.

Recently an accurate infrared (IR) spectrum has been reported for the (H₂O)₂₀H₃O⁺ cluster[1]. Here the experimental spectrum of a smaller cluster, H₉O₄⁺, in the Eigenion, (H₂O)₃H₃O⁺, conformation were used for determining the assignment of the vibrations observed in experiment.

In this project the IR spectrum is calculated and assigned for two isomers of the small protonated water cluster H₉O₄⁺, using accurate potential energy surfaces and second-order vibrational quasi-degenerate perturbation theory (VQDPT2), thereby surpassing the accuracy found in the previous studies. Some controversy exists about the ground state structure of this protonated cluster, as the IR spectrum has both been assigned to have character of a Eigen- and Zundelion[2].

While the investigated cluster is smaller than the cluster considered in [1], the current investigation still offers many insights into the spectrum of the

free proton in water, and provides a good model for determining important factors in accurate calculations of the IR spectrum of larger protonated water clusters.

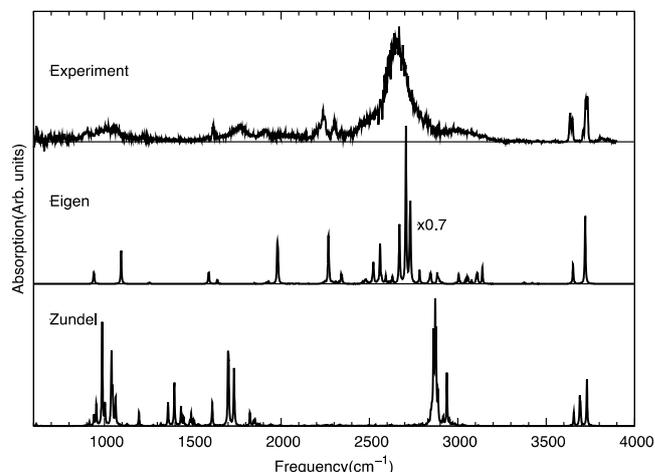


Fig. 1: The experimental (top) Eigenion motif anharmonic calculated (middle) and trans Zundelion anharmonic calculated (bottom) IR spectrum of H₉O₄⁺ ion.

2. Specific usage status of the system and calculation method

The structures of the trans-Zundelion, from here on referred to as Zundelion, and Eigenion were optimized at the B3LYP/aug-cc-pVTZ level of theory and the harmonic frequencies and normal coordinates were subsequently calculated. A quartic force field was generated for each ion by fitting and extrapolating hessian information on a two dimensional grid. The coordinates of the 24 (Eigenion) and 27 (Zundelion) highest energy vibrational modes were then optimized by minimizing the vibrational self-consistent energy with respect to rotation of coordinates.

A 24-mode potential energy and dipole grid surfaces coupling up to three modes were then constructed for each ion using the B3LYP/aug-cc-pVTZ density functional and basis set combination. The couplings found in the quartic force field were used to determine the strong couplings in the potential and the 2 and 3-mode coupled surfaces were only constructed for the strongest couplings. These electronic structure

calculations were carried out in Gaussian09. To improve the accuracy of the 1-mode potential energy surfaces (PESs) a higher level calculation using the CCSD(T)-F12/aug-cc-pVDZ method was carried out in Molpro along the 1D grids to enhance the accuracy of the PESs.

The anharmonic calculations were carried out using a basis of the 10 harmonic oscillators per mode. The VQDPT algorithm was used, where the number of generation was set to three and the k value was chosen to four. The IR spectra were calculated for the resulting vibrational states using the B3LYP/aug-cc-pVTZ surfaces.

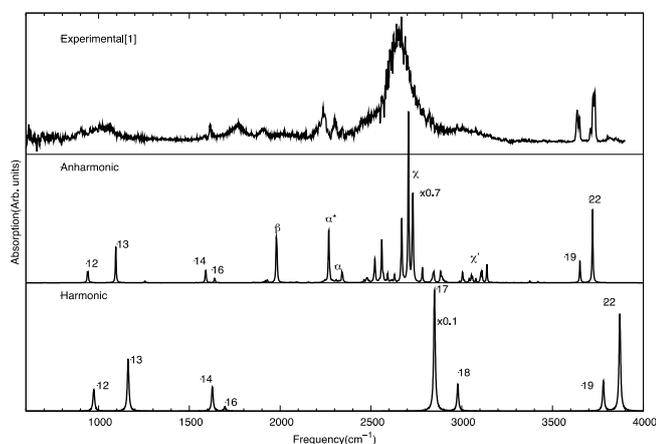


Figure 2: The experimental (top) anharmonic (middle) and harmonic (bottom) IR spectrum of the Eigen motif. The labeled peaks are assigned in table 1.

3. Result

The calculated IR spectra for the Eigen- and Zundelion are given in figure 1. From the high wave number end of the spectrum it seems clear that the Eigenion spectrum is the best fit for the experimental spectrum. Especially the hydrogen stretch pattern, 3600-3800 cm^{-1} , seen for the water molecules surrounding the hydronium ion largely favors the eigen motif. The picture is however not complete without considering the rather broad features around 1000 cm^{-1} in the experimental spectrum. In this case the Zundelion fits better to the experimental spectrum. This discrepancy between the Eigen- and Zundelion spectrum can potentially be explained by the fact that we are neglecting the lowest, with respect to energy, 6 degrees of freedom

in both models. Including these motions in the calculation might lead to a significant broadening of the Eigenion spectrum in this region.

We will now focus on the calculated spectrum of the Eigenion. The inclusion of anharmonicity in the spectrum is as seen in Figure 2 needed for an accurate description of the spectrum, both with relation to peak positions and intensities. The most drastic effect is though the inclusion of overtones and combination bands, which makes up most of the region from 1600-3500 cm^{-1} .

A tool to facilitate the assignment of the individual vibrations was developed. It converts the wave function amplitudes to molecular motion through the linear coordinates used to describe the potential energy surface. This tool enables a detailed analysis of the movement and visualization of the vibrational states responsible for the absorption. Using this information the assignment of each vibrational band has been done for the Eigenion, shown in Table 1, matching both with the previous results [3] for the α^* peak and the harmonic results for the surrounding water molecules.

The assignment of the peaks around 2700 cm^{-1} does not agree with the normal or optimized coordinate picture, which predicts that the peak is the fundamental of the O-H stretches of H_3O^+ . Our calculation and data analysis reveal that, although there are still signs of this motion in the vibrational states in this region, the motion is strongly coupled to the intermolecular motions of the cluster. This is not, while different from the harmonic result, entirely unexpected, as the stretching of the O-H of H_3O^+ , which eventually leads to a proton transfer process to one of the surrounding water molecules, would induce a rather radical reorganization of the intermolecular framework.

Table 1: The assignment of the calculated Eigenion spectrum in Figure 2, the VQDPT2 label signifies our calculated peak positions given in cm^{-1} .

Experimental data are reported in a) Fournier et al [1] b) McCoy et al [3].

Label	VQDPT2	Exp.	Assignment
12	940	-	In plane frustrated rotations of hydronium (E Sym.)
13	1095	1088 ^a	Hydronium umbrella bend (A Sym.)
14	1590	1609 ^a , 1615 ^b	Waters bending (E Sym.)
16	1638	1609 ^a , 1615 ^b	Hydronium bend (E Sym.)
β	1980	1914 ^a	Combination of out of plane frustrated rotation and umbrella bending of hydronium
α^*	2270	2237 ^a , 2245 ^b	Combination of in plane frustrated rotation and bending of hydronium
α	2340	2303 ^a , 2299 ^b	Combination of In plane frustrated rotation of hydronium and water bends
χ	2707	2664 ^a	Heavily correlated O-H stretches of the hydronium ion
χ^*	2800-3150	-	The combination band of χ and oxygen - oxygen stretch
19	3651	3637 ^a , 3645 ^b	Symmetric O-H stretch of waters (E Sym.)
22	3720	3730 ^a , 3731 ^b	Asymmetric O-H stretch of waters (A Sym.)

4. Conclusion

The calculated spectrum of the Eigenion is found to match well with the experimental measurement. While there are differences these can highly likely be explained through approximations in the mode space. Furthermore the molecular motions underlying the spectrum of the Eigenion have been assigned, and the nature of the band, around 2700 cm⁻¹, often associated with the O-H stretch of H₃O⁺, has been decoded.

Calculation of the anharmonic potential energy surfaces for both the intra- and intermolecular degrees of freedom is shown to be of significant importance for obtaining the desired accuracy both in terms of spectral positions and assignments in both isomers. This is especially important for the motion of hydrogen involved in strong hydrogen bonds. Without the anharmonic calculation the true nature of the bands between 1900-3500 cm⁻¹ would be impossible to determine.

5. Future plans

The theoretical IR spectrum of the Zundelion calculation needs to be analyzed in detail to reveal the fundamental differences between the motions of the two proton motifs. Secondly the study can be extended to larger protonated hydrogen clusters to predict the change of the loose proton peak and the reason for it changing. Third the issue of providing a better way of assigning the motions of complex spectra still remains, such as the diffuse proton peak

around 2600 cm⁻¹. It is currently only possible to state that the motions are more complex than the harmonic picture suggests. A better analysis based on the change in dipole or other electrical properties between the states might reveal a better picture of the motions responsible for the spectral peak.

[1] Fournier *et al*, Science **344**, 2014, p1009

[2] Kulig *et al*, J. Phys. Chem. B, **118**, 2014, p278

[3] McCoy *et al*, Phys. Chem. Chem. Phys. **14**, 2012, p7205

Calculating the Difference Spectrum Arising from

Hydration of a Nylon 6 Membrane

(担当 : Thomsen Bo)

1. Background

The behavior of water inside polymer membranes has implications in both polymer design and application, as water can drastically alter the physical properties of a polymer. The interactions between polymer and water can be probed using infrared (IR) difference spectroscopy, targeting the change in strongly absorbing vibrational bands as water is introduced into the membrane. The assignment of these spectra is difficult and cannot be done without aid from computation. Computation of the IR difference spectra allows for an in depth analysis, revealing the atomistic origins of the vibrational motion. Thereby allowing an atomistic view of the interactions between water and the polymer membrane.

The problem in calculating the IR spectra of large molecular systems is the sheer size and degrees of freedom of the system. Using harmonic theory it is possible to calculate the vibrational frequencies and intensities for a system with around one hundred atoms. While considering the anharmonic potential and vibrational wave function can only be done for systems containing around 10 atoms. To circumvent these limitations molecular dynamics (MD) simulation is in this study coupled with a series of

anharmonic cluster calculation to generate the difference IR spectrum between a wet and dry polymer system.

In the current study the nylon 6 water system is investigated as a test system to determine the accuracy of the calculation method. The interactions of water and nylon 6 have many real world applications as the water content has a strong influence on the wear and tear of nylon 6 used in everyday commodities. The goal of the investigation is to determine the interactions between water and nylon 6 giving rise to the difference IR spectrum between a wet nylon 6 membrane and a dry membrane. This will allow for verification of the statistics and by extension atomistic view of the interaction between nylon 6 and water produced by conventional MD methods.

2. Specified usage status of the system and calculation method

To facilitate the calculation of the large polymeric system and water a unique calculation scheme combining molecular dynamics (MD) simulation and calculation of anharmonic IR spectra for a series of molecular clusters is adopted. The MD trajectory is used to generate statistics based on clustering water and amide groups with respect to their first hydration shells. The most abundant hydration shell clusters are then modeled using quantum mechanics and the vibrational spectrum for the central water or amide group is calculated using anharmonic theory. The abundance of the clusters is then combined with the spectroscopic information of the cluster calculations to calculate the absorbance for a given wave number, ν , through the following equation,

$$a(\nu) = \sum_{t=1}^T c_t \sum_{s_t} S_{s_t} G(\nu - \nu_{s_t}) \quad (1)$$

where T is the number of clusters included in the calculation, c_t is the time averaged concentration of the cluster t . s_t include all the vibrational states calculated for cluster t , S_{s_t} is the absorption

coefficient for a given cluster and vibration, ν_{s_t} is the transition wave number for state s_t . Γ is here a uniform lorentzian broadening function for all vibrational states.

Five water membrane systems were prepared containing 0, 32, 63, 126 and 252 water molecules, corresponding to a water weight percentage of 0 wt%, 2.3 wt%, 4.6 wt%, 8.6 wt% and 15.6 wt% respectively. All systems contained 4 nylon 6 chains with 54 repeating units each. The MD simulation is conducted using a combination of parameters from CHARMM 22 force field and the sphingomyelin force field[1]. The equilibration and production run were carried out using NAMD. Subsequently the structures of the first hydration shells around water and amide groups are clustered with regard to the hydrogen bonds formed between the central molecule/group its first hydration shell.

The 40 most abundant clusters are selected for anharmonic calculation, where only the amide I-III and A, and water bending and stretching of the central amide group or water is considered. The geometry of each cluster type is optimized, i.e. one structure represents a given cluster type. The normal coordinates are calculated at a 2-mode potential and dipole surface are made based on this cluster for the aforementioned modes of the central molecule/group. The amide groups are represented by N-Methylacetamide (NMA) and the atoms terminal carbon groups are assigned the 3-61+g* basis set. The 3-61++g** are used for all other atoms in the clusters and the electronic structure calculations are carried out using the B3LYP functional in Gaussian09.

The vibrational calculations are carried out using the second order vibrational quasi-degenerate perturbation theory (VQDPT2) with a basis set of the ten lowest harmonic oscillators for each mode. Three generations and a k value of three were used to generate the states targeted based on the fundamentals, the dipole surfaces were used with

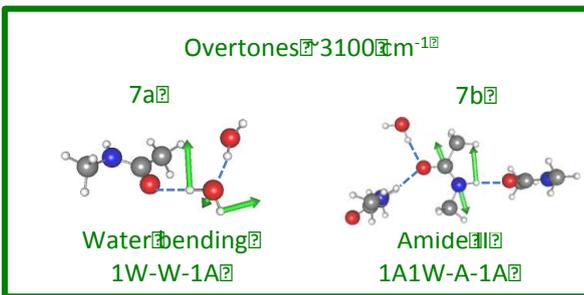
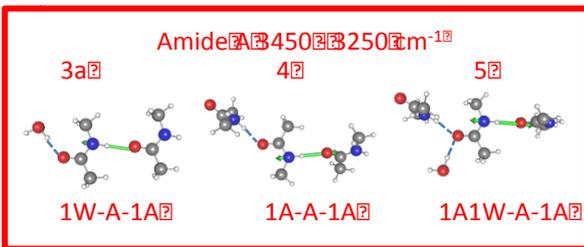
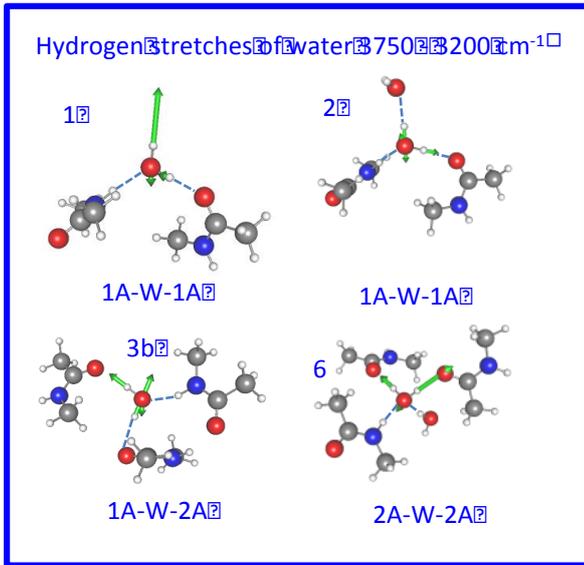
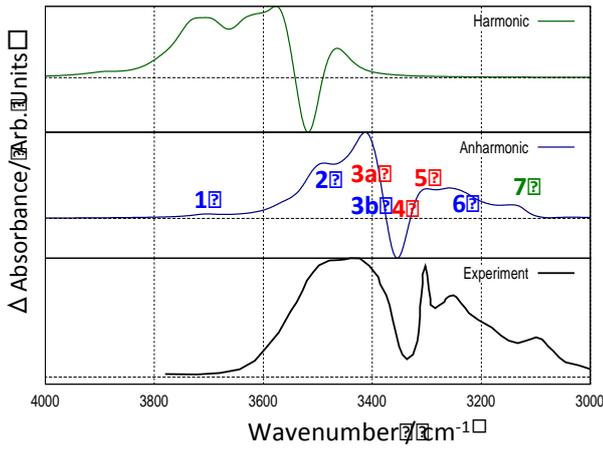


Figure 1: Comparison of the harmonic, anharmonic and theoretical difference spectrum of water and nylon 6 (Top). The three panels depict the dominant cluster types responsible for the numbered features in the anharmonic spectrum (Bottom) the calculated states to generate the IR absorption coefficient for vibrational state for each cluster type.

Finally the absorption wave number, absorption coefficient and abundance of the cluster were combined through equation (1) to generate the IR spectra for the five systems with different water concentration. The IR spectrum of the system containing no water was subtracted from the spectra of each the four other systems to generate difference spectra.

3. Result

Combining the results of MD simulations and anharmonic IR calculations as described above allows for the calculation of the difference spectrum shown in figure 1. Here we focus on the difference spectrum between 8.6 wt% water in the system and 0 wt% water in the range 3000-4000 cm^{-1} . The theoretical result is compared with the experiment of Iwamoto et al. [2], where the spectrum were recorded as the difference between a nylon 6 sample just coming from a water bath to that of the same membrane after 72 minutes of being exposed to dry air.

Figure 1 shows the strong dependence on anharmonic effects in calculating the spectrum of hydrogen stretch motions and overtones, which are not included in the harmonic spectrum. The comparison between the calculated anharmonic and the experimental difference spectrum is quite good although it seems that the negativity of peak 4 is overestimated. The reason for this might be the lack of inclusion of nylon 6's semi crystalline nature in the MD simulations. Here we only consider the amorphous phase, which makes the loss of amide – amide hydrogen bonds seem more severe than it is in a natural membrane. Thereby making peak 4 more negative than it would be for a bulk system.

Figure 1 also contains representative structures of the cluster types contributing strongly to each spectral feature. These are found by analyzing a combination of the absorption coefficient of the specific motion and the change in abundance as

water is introduced into the membrane. The structures found in the MD simulation form the base for the investigation of the behavior of a bulk wet nylon 6 system, as it has been confirmed that the MD simulations statistics are correct for reproducing the difference IR spectrum.

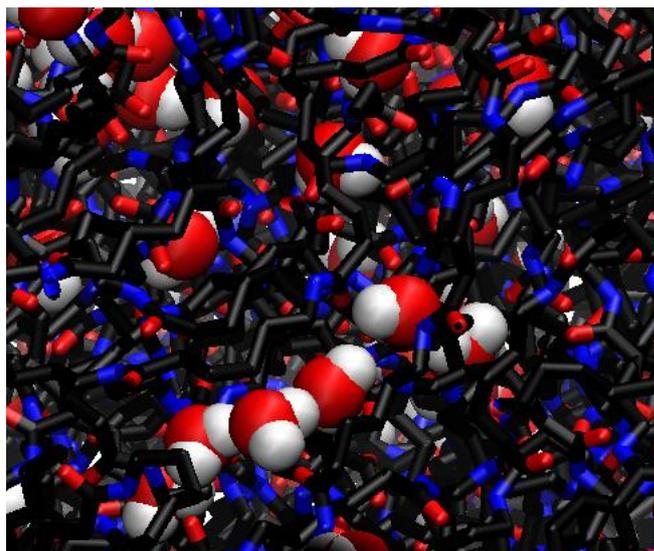
In figure 2 two snapshots from 2.6 wt% and 8.6 wt% water in the membrane respectively has been shown. Here it is clear that water seems to organize itself in wires of waters connected by hydrogen bonds. Secondly when more water is added the more space is added between the nylon 6 strands. This result in two things 1) the polymer swells slightly during hydration 2) The diffusion of water becomes much stronger as more and longer water wires form. These two phenomena are both observed in our simulation and in experiment. We can therefore further validate our MD model for the amorphous phase of the nylon 6 water system.

4. Conclusion

The difference spectrum can be calculated using the statistics from MD simulation and the anharmonic IR spectra calculated from the selected clusters with high accuracy. The results are comparable to experiment and aid in the assignment of the spectra and by extension in understating the water-nylon 6 interactions. By verifying the statistics of MD through the calculation of the difference IR spectrum, a model for waters behavior inside nylon 6 could be determined.

The current IR difference spectrum results also highlight the necessity for anharmonic calculation of the hydrogen stretch motions to allow for accurate assignment of the experimental spectra in this region. While relying only on harmonic results would lead to wrong conclusions about the absorption spectrum and missing assignment of overtones occurring in the investigated frequency range.

(A) 2.3 wt% water in PA6



(B) 8.6 wt% water in PA6

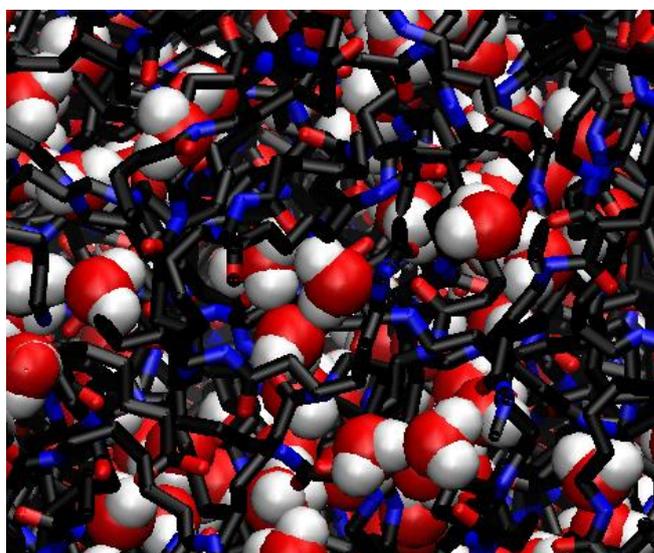


Figure 2: Snapshots from the MD trajectory of the simulation containing 2.3 wt% water and 8.6 wt% water.

5. Future plans

The method can without further modification be applied to other polymers, were water-polymer interactions are of interest. One such group of polymers is used for reverse osmosis membranes, responsible for cleaning water of ion contaminants. Understanding the water-polymer interactions will allow for creation of better and stronger membranes. Furthermore the method could with modification be used in the calculation of IR (difference) spectra in simple biological systems, thereby giving insights

into how the hydrogen bond contacts of a biomolecule changes over times.

[1] Venable et al., Biophysical J., **107**, 2014, p134.

[2] Iwamoto et al., J. Polym. Sci. B Polym. Phys., **41**, 2003, p1722.

分子動力学プログラム GENESIS への QM/MM 法の実装
とバクテリオロドプシンへの応用

(担当：八木)

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

近年、我々のグループでは分子動力学 (MD) 計算プログラム GENESIS を開発してきた[1]。GENESIS は、MD 計算において標準的な手法を実装するだけでなく、極めて並列効率の高い独自のアルゴリズムを開発することで、京コンピュータのような超並列計算機の性能を十分に引き出し、大規模な系や長時間のシミュレーションを実現した。GENESIS を用いることで、生体分子の構造ゆらぎを十分に考慮した信頼性の高い計算が可能になりつつある。

一方、既存の方法は、原子間に働く力を経験的な力場関数で近似していることに伴う様々な限界がある。特に、分光学的観測量 (振動・電子スペクトルなど) や反応機構 (経路とエネルギー障壁など) を十分な精度で計算できないため、実験的計測との接点を作れないことが問題である。このような力場関数の欠点を補うため、QM/MM法が提案されている[2]。QM/MM法は、化学的に重要な領域は高精度な量子化学 (QM) 計算で扱い、それ以外の生体環境を力場関数 (MM) により扱うマルチスケールモデルである。この方法により、特に酵素反応の反応機構を原子・分子レベルで理解することが可能になった。QM/MM法の最初の提案者である Warshel, Karplus, Levittの3氏には2013年にノーベル化学賞が贈られている。

本研究ではQM/MM法をGENESISの新しい機能として実装した。さらに、効率のよい構造最適化アルゴリズムと調和振動解析のプログラムを実装した。

2. 具体的な利用内容、計算方法

[QM/MM法] QM/MM法では、QM領域の電子と原子核、MM領域のMM原子を構成粒子とし、分子系を記述する。原子核とMM原子の座標を $\mathbf{R}_N, \mathbf{R}_A$ とすると、系のハミルトニアンは以下ようになる、

$$H = T_A + T_N + V_{QM/MM}(\mathbf{R}_N, \mathbf{R}_A), \quad (1)$$

ただし、 T_A と T_N は原子核とMM原子の運動エネルギーである。ポテンシャルエネルギーは、

$$V_{QM/MM}(\mathbf{R}_N, \mathbf{R}_A) = V_e(\mathbf{R}_N, \mathbf{R}_A) + \sum_{N,A} \dot{\mathbf{a}} V^{\text{vdW}}(R_{NA}) + V^{FF}(\mathbf{R}_A), \quad (2)$$

となる。右辺第2項と第3項は原子核-MM原子間の van der Waals相互作用とMM原子による力場関数である。右辺第1項はQM領域の静電エネルギー、

$$V_e = \langle Y_e | \hat{T}_e + \sum_{i,j} \dot{\mathbf{a}} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i,N} \dot{\mathbf{a}} \frac{Z_N}{r_{iN}} - \sum_{i,A} \dot{\mathbf{a}} \frac{Q_A}{r_{iA}} | Y_e \rangle + \sum_{N>N'} \dot{\mathbf{a}} \frac{Z_N Z_{N'}}{R_{NN'}} + \sum_{N,A} \dot{\mathbf{a}} \frac{Z_N Q_A}{R_{NA}}, \quad (3)$$

ただし、 r_{ij}, r_{iN}, r_{iA} はそれぞれ電子-電子間距離、電子-核間距離、電子-MM原子間距離、 Z_N, Q_A は核電荷とMM原子電荷、 Y_e は電子波動関数である。

V_e とその核座標やMM原子座標による微分は多くの量子化学計算パッケージで計算できる。GENESISから、QM計算のインプットファイルを生成し、QMプログラムをシステムコールし、アウトプットファイルから必要な情報を取り出すインターフェースプログラムを作成した。現状ではQ-ChemとGaussian09に対応している。式(2)の右辺第2項と第3項は通常之力場関数であり、GENESISに既に実装されているルーチンを用いて計算する。

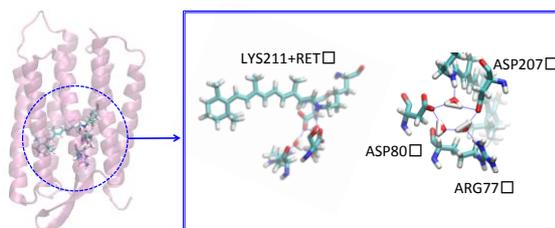
[調和振動解析] 調和振動解析には、まずエネルギー微分が十分小さくなるまで構造を最適化する必要がある。GENESISには、エネルギー勾配の接線方向へたどる steepest descent (SD) 法が実装されているが、この方法は収束が悪いため、厳しく最適化するのには向かない。そこで、擬似的な Newton-Raphson 法の1つである L-BFGS-Bアルゴリズム[3]を実装した。

最安定構造が求まった後、その周りでの2次微分行列 (Hessian) を求めれば、それを対角化することで調和振動数と基準振動ベクトルが求まる。Hessianは1次微分の数値微分で求める、

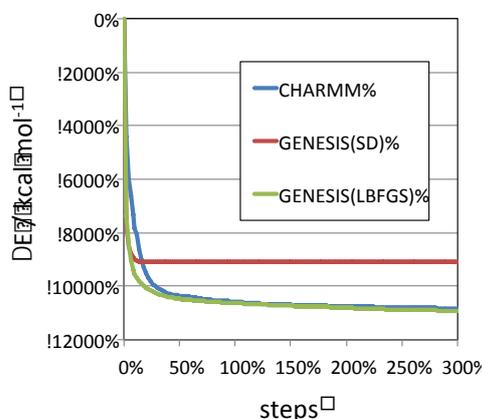
$$h_{N_{\text{MC}}} = \frac{\nabla^2 V}{\nabla R_N \nabla R_N} = \frac{\nabla g_N @ g_N(+dR_N) - g_N(-dR_N)}{2dR_N} \quad (4)$$

数値微分には多くの点で1次微分を求める必要があるが、これらの計算は並列実行できるため、並列計算機を用いればよい。この場合、点の数は系のサイズに対して線形にしか増えないので、大きな問題にならない。

(a)



(b)



(c)

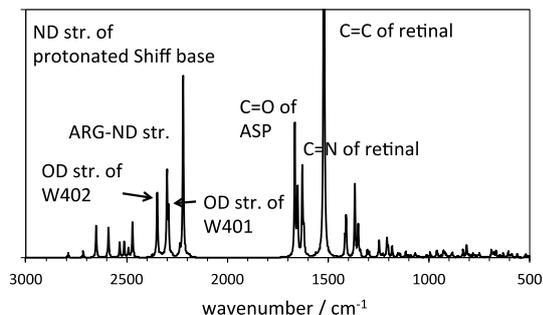


図 1a. bR の全体構造 (左) と QM 領域の拡大図 (右). 1b. 構造最適化のステップに対するエネルギー変化. 1c. QM 領域に対する調和振動スペクトル.

光駆動プロトンポンプであるバクテリオロドプシン (bR) に対する応用計算を行った。図 1a のように、光受容体であるレチナールと、その周辺にある水分子とアスパラギン酸、アルギニンが構成する水素結合ネットワークを含む 92 原子を QM 領域とし、それ以外を MM 領域とした。QM 計算のレベルは密度汎関数法 (DFT) の B3LYP 汎関数を、基底関数には cc-pVDZ と aug-cc-pVDZ を用いた。diffuse 関数は水素結合を構成する O, N, H 原子に用いた。Q-Chem は複数の基底関数を混ぜて用いると initial guess orbital の質が悪く、SCF 計算の

収束が著しく遅くなるが、全ステップで収束した分子軌道を一時的にリスタートすることで、収束は劇的に改善した。GW-ACSG で 1 node 24 core を用いて、1 点のエネルギーとエネルギー 1 次微分の計算は約 5 分で実行できた。

3. 結果

図 1b に構造最適化のステップに対するエネルギー変化を示す。従来の SD 法では 20 ステップあたりからエネルギーが下がらなくなるのに対し、L-BFGS-B 法では十分にエネルギーが下がっており、CHARMM の conjugated gradient 法と遜色ないパフォーマンスを示している。図 1c に調和振動スペクトルを示す。高波数側には水素結合に関与しているプロトン化シッフ塩の ND 伸縮バンドや水分子の OD 伸縮バンドが強く出ており、また低波数側にはレチナール由来のバンドが計算されている。実験との比較など、詳細な解析は今後行う。

4. まとめ

QM/MM 法とそれを用いた構造最適化、振動解析のモジュールを GENESIS へ実装した。bR に対し、そのパフォーマンスをテストし、良好な結果が得られた。

5. 今後の展望

非調和性を考慮した振動解析を実装する。また、生体膜環境にある bR のモデリングを行い、MD 計算により結晶構造から緩和した構造を求め、その構造に対する振動解析を実行する。得られたスペクトルを実験と比較することで、プロトンポンプの機構を探る。

6. 利用がなかった場合の理由

該当しない

【参考文献】

- [1] J. Jung, T. Mori, C. Kobayashi, Y. Matsunaga, T. Yoda, M. Feig, and Y. Sugita, WIREs Comput. Mol. Sci. **5**, 310 (2015).
- [2] A. Warshel and M. Karplus, J. Am. Chem. Soc. **94**, 5612 (1972); A. Warshel and M. Levitt, J. Mol. Biol. **103**, 227 (1976).
- [3] <http://users.iems.northwestern.edu/~nocedal/lbfgsb.html> より Fortran ソースコードが無料配布されている。

平成 27 年度 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

A weight averaged approach for predicting amide vibrational bands of a sphingomyelin bilayer,
K. Yagi, P. -C. Li, K. Shirota, T. Kobayashi, and Y. Sugita,
Phys. Chem. Chem. Phys. **17**, 29113-29123 (2015).

【国際会議、学会などでの口頭発表】

1. 構造ゆらぎを考慮した分子振動理論の開発と生体分子系への応用,
八木清・杉田有治, 第 9 回分子科学討論会, 2015 年 9 月, 東京.
2. (招待講演)最適化座標に基づく振動状態理論の開発と応用,
八木清, 理論計算分子科学ワークショップ, 2015 年 10 月, 岡崎.
3. (招待講演)Vibrational SCF and correlation theories with optimized coordinates,
K. Yagi, Pacificchem 2015, Dec. 2015, Hawaii, USA.
4. (招待講演)A mixed quantum/classical approach for predicting amide vibrational bands of sphingomyelin bilayer,
K. Yagi, Pacificchem 2015, Dec. 2015, Hawaii, USA.
5. レプリカ交換分子動力学計算と非調和振動状態計算を用いたポリペプチドの構造決定,
大滝大樹, 第 4 回分子システム研究春季研究会, 伊東, 2015 年 5 月.
6. Calculating and analyzing the infrared Spectra of the Eigen-type Protonated Water Cluster,
 $\text{H}_3\text{O}^+(\text{H}_2\text{O})_3$, using Anharmonic Vibrational Structure Theory,
Bo Thomsen, Kiyoshi Yagi, Yuji Sugita, Theoretical Challenges in Small Molecule Dynamics, Dalian,
June 2nd – 6th (2015)

【その他 (プレスリリース、学術会議以外の一般向けの講演など)】

○セミナー発表

1. 大滝大樹, レプリカ交換分子動力学計算と非調和振動状態計算を用いたポリペプチドの構造決定, 長崎大学大学院セミナー, 長崎大学, 2015 年 6 月.

○ポスター発表

1. 生体環境の構造ゆらぎを考慮した分子振動理論の開発と応用,
八木清, 「分子システム研究」第 4 回春合宿, 2015 年 5 月, 伊東.
2. レーザー脱離超音速ジェット分光および非調和振動解析によるドーパミンの構造帰属,
藁科太一, 大滝大樹, 八木清, 石内俊一, 杉田有治, 藤井正明, 第 9 回分子科学討論会 2015 東京, 東京,
2015 年 9 月.
3. レプリカ交換分子動力学計算と非調和振動状態計算によるポリペプチドの構造決定,
八木清・大滝大樹, HPCI 第 2 回成果報告会, 2015 年 10 月, 東京.
4. Calculating the Infrared Spectrum of Water Embedded in a Nylon-6 Polymer Using Anharmonic
Vibrational Methods,
Bo Thomsen, Kiyoshi Yagi, Yuji Sugita, 15th International Congress of Quantum Chemistry, Beijing,
June 8th – 13th (2015)
5. Calculating the Infrared Difference Spectrum of Water in a Polyamide Membrane,
Bo Thomsen, Kiyoshi Yagi, Yuji Sugita, Winter School in Theoretical Chemistry 2015, Computational
Biochemistry, Helsinki, December 14th – 17th (2015)