

TSUBAME 共同利用 平成 30 年度 学術利用 成果報告書

GPU 加速化フラグメント分子軌道法プログラムの開発と応用
Development and Application of GPU-Accelerated Fragment Molecular Orbital Program鬼頭 宏任
Hirotaka Kitoh-NishiokaJST さきがけ、筑波大学 計算科学研究センター
JST-PRESTO and Center for Computational Sciences, University of Tsukuba
<https://www.ccs.tsukuba.ac.jp>

邦文抄録

GPU 加速化したフラグメント分子軌道(FMO)法プログラム”OpenFMO”の生体系への応用を目指し、DNA 光回復酵素の電子移動反応研究を行なった。DNA 光回復酵素の補欠分子フラビン補因子 FAD が光還元される際、遺伝的に高く保存された三つ組トリプトファン(TRP-triad)を通して高効率で高速(数百ピコ秒)な電子移動反応が起こる。この研究で我々は、GPU 加速化された分子動力学(MD)シミュレーションと FMO 計算を組み合わせた手法を用いて、Class II/III DNA 光回復酵素で新規に見つかった TRP-triad で、効率的な電荷移動が起こることを理論的に明らかにした。

英文抄録

We have developed a GPU-accelerated FMO (fragment molecular orbital) method program called OpenFMO. In this project, toward the efficient application of the OpenFMO program to biological electron-transfer (ET) reactions, we have studied the photoactivation process in class II and III DNA photolyases by using the combined method of GPU-accelerated molecular dynamics (MD) simulations and FMO calculations. Our simulations confirmed that an efficient ET reaction can occur through a triad of tryptophan (TRP) residues which were newly found by recent X-ray crystal structure studies.

Keywords: フラグメント分子軌道法、電子移動、DNA 光回復酵素、GPU 加速化 MD シミュレーション

背景と目的

量子効果が顕著に関与する生体機能の微視的メカニズムを第一原理的に明らかにするためには、巨大分子である蛋白質の電子状態を解く必要がある。フラグメント分子軌道(FMO)法は、巨大分子を小さなフラグメントに分割し、その電子状態から分子全体の電子状態を近似するオーダーN 第一原理電子状態計算手法である。我々は、GPU 化された FMO 法プログラム”OpenFMO”の開発を行っている。

これまで、リゾチウム蛋白質(1,961 原子)やインフルエンザ HA3 蛋白質(23,460 原子)などの全エネルギー・ベンチマーク計算から、OpenFMO プログラムの GPU 加速化性能評価を行ってきた。一方、生体機能への応用研究はまだ行われていない。

そこで本プロジェクトでは、蛋白質中の生体電子移動(ET)反応に対して、GPU 加速化・分子動力学(MD)シミュレーションと FMO 計算を組み合わせた応用研究を

行った。その結果、Class II/III DNA 光回復酵素で新規に見つかった三つ組トリプトファン(TRP-triad)を介して効率的な電荷移動が起こることを初めて理論的に明らかにした。

概要

DNA 光回復酵素では、遺伝的に高く保存された三つ組トリプトファン(Trp-triad)を使った高速(数百ピコ秒)で効率的な ET 反応により、フラビン補欠分子 FAD が光還元される。最近の X 線結晶構造解析から、Class II/III の DNA 光回復酵素では、従来の Trp-triad とは異なる Trp-triad が存在することが分かり、その電子移動経路としての役割が注目されている。(図 1)

そこでこれらの新規 Trp-triad 中の各 ET 反応を Marcus の速度式(1)を基に解析する。

$$k_{i,j} = \frac{2\pi}{\hbar} \frac{1}{\sqrt{4\pi\lambda k_B T}} |T_{i,j}|^2 \exp\left[-\frac{(\Delta G + \lambda)^2}{4\lambda k_B T}\right] \quad (1)$$

ΔG は反応の自由エネルギー差、 λ は再配置エネルギー、 T_{ij} はサイト間(i,j)の電子移動積分で、反応速度はこの三つのパラメータによって決定される。ETによる分極変化に対する線形応答を仮定すると、分子動力学(MD)シミュレーションと以下の式(2)(3)を使って、とを評価することができる。

$$\Delta G = \frac{1}{2} (\langle \Delta E \rangle_i + \langle \Delta E \rangle_j) \quad (2),$$

$$\lambda = \frac{1}{2} (\langle \Delta E \rangle_i - \langle \Delta E \rangle_j) \quad (3)$$

ここで $\langle \Delta E \rangle_x = \langle E_j - E_i \rangle_x$ で、 $\langle \rangle_x$ は電荷状態 x での MD トrajекトリー上アンサンブル平均を意味する。 E_i は電荷状態 i での系のポテンシャルエネルギーである。

Class I/II/III の結晶構造を一辺 105 Å の TIP3P water cubic box に配置し、T=300K の NPT アンサンブルで、GPU 版 NAMD プログラムによる MD シミュレーションを実行した。

電子移動積分 T_{ij} は、FMO-LC-BLYP/cc-pVDZ レベルの計算を行なった。

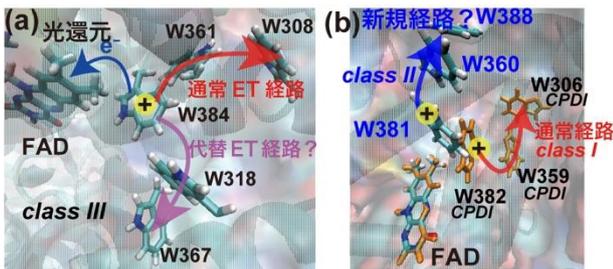


図1. (a) Class III と (b) Class I/II DNA 光回復酵素の Trp-triad

結果および考察

ここでは図 1(b)に示した、大腸菌(Ec) Class I DNA 光回復酵素(CPDI)と、古細菌(Mm) ClassII DNA 光回復酵素(CPDII)の結果を報告する。CPDI の通常 Trp-triad の W382-W359 間 ET を ET12、W359-W306 間 ET を ET23 と呼ぶ。CPDII の新規 Trp-triad の W381-W360 間 ET と W360-W388 間 ET もそれぞれ、ET12 と ET23 と呼び、それらの ET パラメーター計算結果を比較した。

図 2(a)には、MD シミュレーション・アンサンブルの積算時間に対して式(2)から計算した ET 反応の ΔG の計算結果をプロットした。500ps で十分収束値に達しているとみなし、その結果を用いて、図 2(b)には ET 反応のエネルギーダイアグラムを書いた。

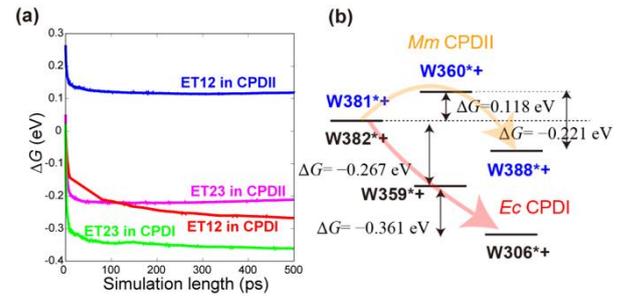


図 2 (a) MD 積算時間に対する自由エネルギーギャップ計算結果 (b) ET 反応のエネルギーダイアグラム

CPDI の Trp-triad 経路で ΔG が常に負の値を持つことから、FAD 光還元で生じた W382 上のホールが、Trp-triad を使って一方向的に蛋白質表面へと移動する「熱力学的なダウンヒル勾配」が存在していることが分かる。一方、CPDII の新規 Trp-triad では、ET12 ステップはアップヒルであるが、ET23 で ΔG が大きな負の値を持つことからトータルとしてはダウンヒルになり、こちらも一方向的な電子移動がおこなうことが分かる。

式(1)に示すように、ET 反応速度は電子移動積分 T_{ij} の二乗に比例する。そこで、MD スナップショットに対して、FMO 法から計算した T_{ij} の結果を、CPDI と CPDII で比較した。図3で示すように、CPDII の方が構造ゆらぎの影響が強く、大きな T_{ij} 値を持つことが分かった。

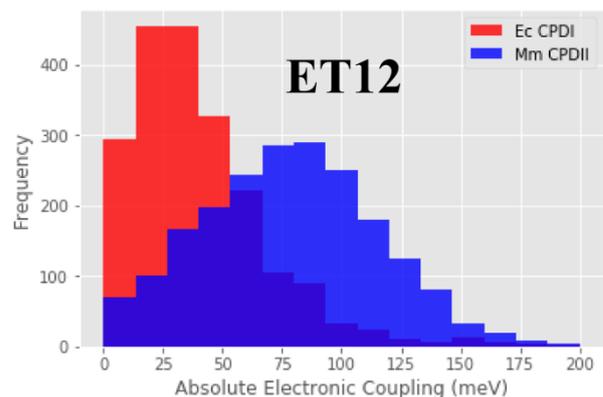


図 3. FMO 法を用いた電子移動積分の計算結果

まとめ

この研究から、MD シミュレーションと FMO 計算を組み合わせた手法を用いて、DNA 光回復酵素の新規 Trp-triad を介する ET 反応の実態を、初めて理論的に解析することに成功した。