

メタ・ダイナミクス法による反応経路
サンプリングと Car-Parrinello
分子動力学 (CPMD) シミュレーション

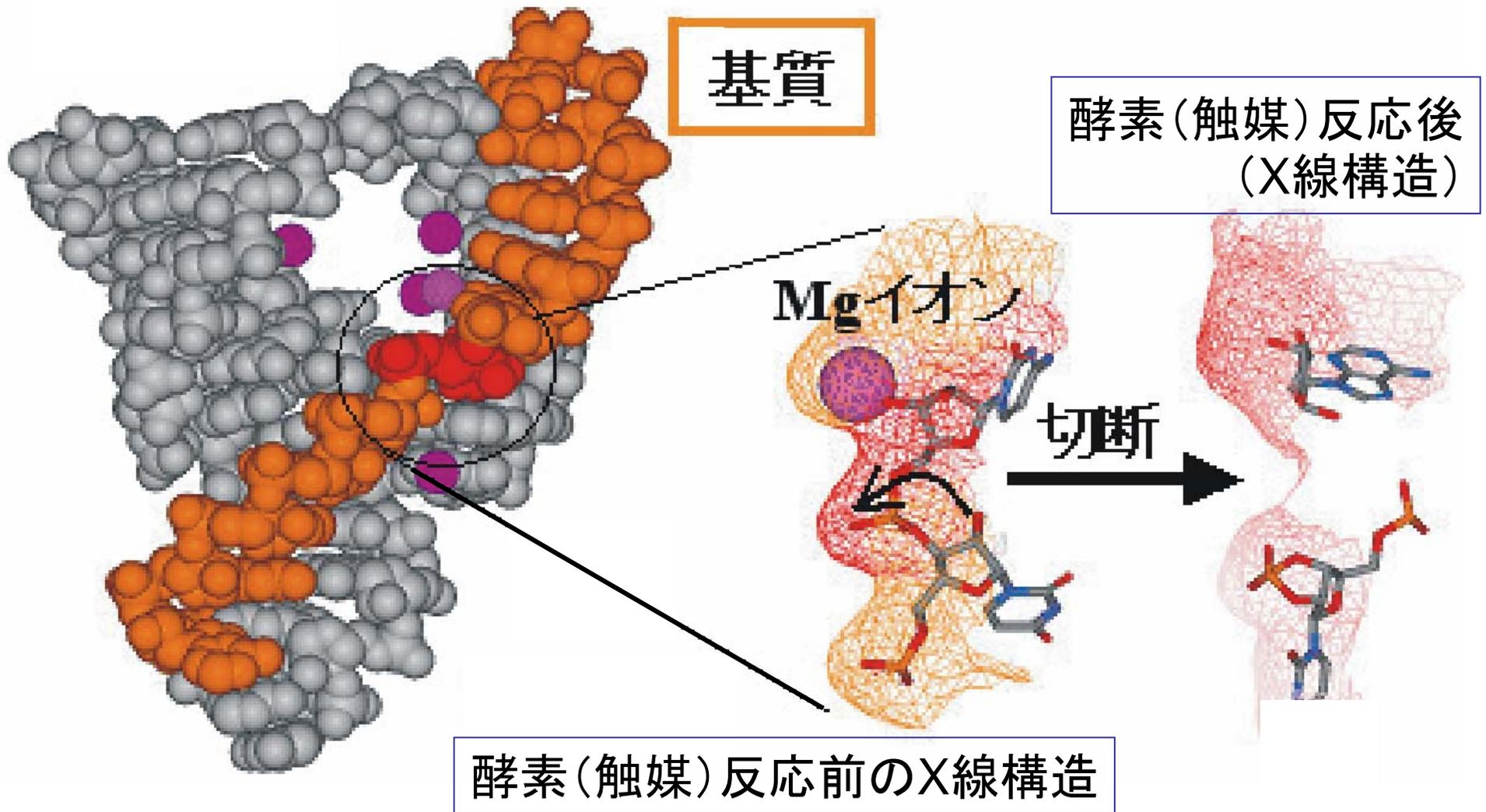
筑波大学・計算科学研究センター
数理物質科学研究科
舘野 賢

生体物質の機能解析の戦略

次世代コンピュータの活用を考える場合にも基本

- 1) 生物機能のメカニズムを調べる (→ デザイン)
(生物進化については後のセッションで)
 - 酵素(触媒)反応, 電子移動, プロトン移動
 - 構造変化を調べる: 立体構造&電子構造
 - 量子構造生物学(Quantum Structural Biology)の創出
- 2) 自由エネルギー(変化)を求める
 - 活性化エネルギー(Activation Barrier)など
 - 実験と比較(検証)
- 3) ダイナミクスを計算する: 構造の時間発展(4次元の軸)
 - 分子動力学(MD) + 第一原理計算
 - Car-Parrinello MD法

リボザイム (RNA酵素) による 加水分解反応



Metadynamics

Filling the Minima of the Free Energy Surface (FES)

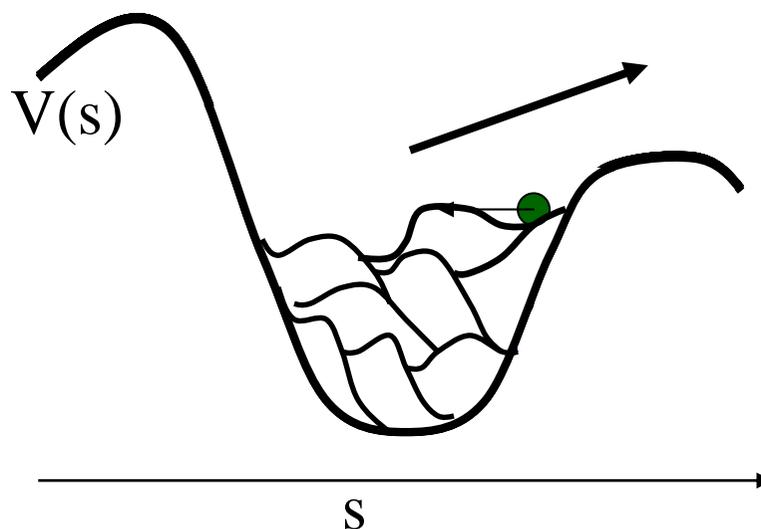
Free MD with an additional penalty potential

- Particles always move in the direction that minimizes the total energy, i.e. following the **minimum energy path** (Car-Parrinello)
- Continuous and smooth dynamics

Cf.

M. Iannuzzi, A. Laio and M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, 90, 238302

A. Laio and M. Parrinello, *Proc. Nat. Ac. Sci.* **2002**, 99, 12562



Reconstruction of Free Energy Surface

The (meta)dynamical gaussian potential $V(\vec{s}, t)$ has the shape

$$V(\vec{s}, t) = \sum_{t' < t} W \cdot \exp\left(-\frac{|\vec{s} - \vec{s}^{t'}|^2}{2\delta\sigma^2}\right)$$

and when it has completed its job (**large t**) and **filled all the local minima**, then its shape is similar to the FES:

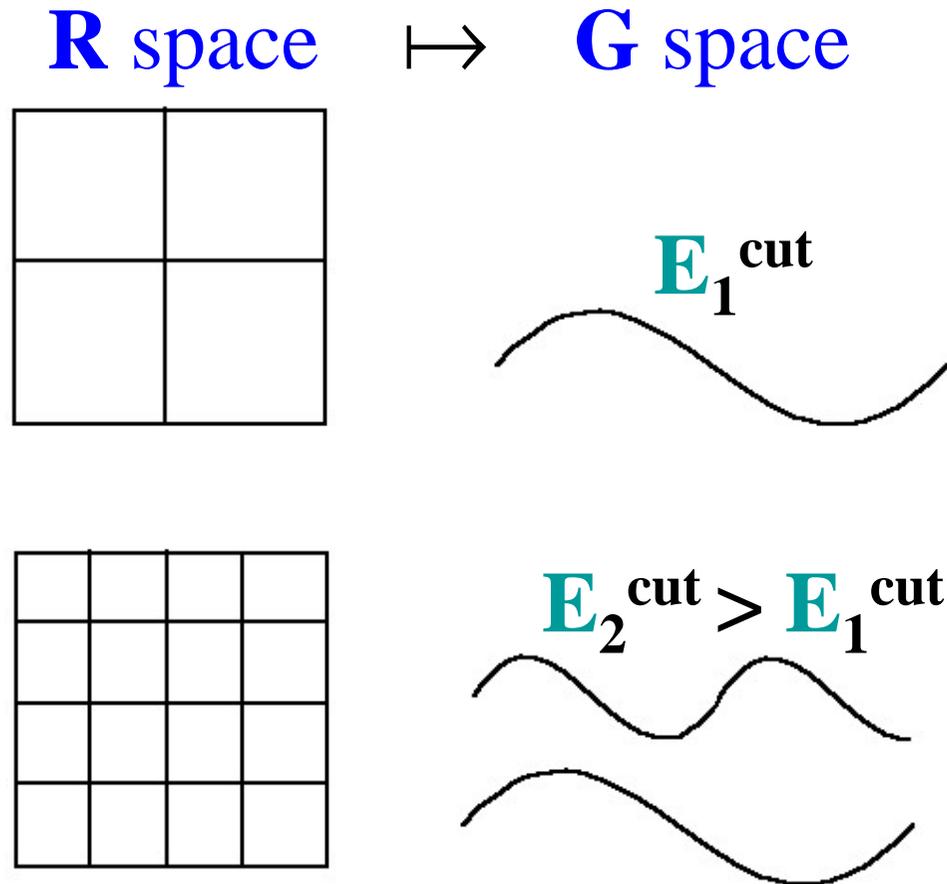
$$\lim_{t \rightarrow \infty} V(\vec{s}, t) = -F(\vec{s}) + \text{const.}$$

$$L = L^{CP} + \sum_{\alpha} \frac{1}{2} M_{\alpha} \dot{s}_{\alpha}^2(\vec{R}_I) - \sum_{\alpha} \frac{1}{2} k_{\alpha} \left[s_{\alpha}(\vec{R}_I) - s_{\alpha}^0 \right]^2 + V(s_{\alpha}, t)$$

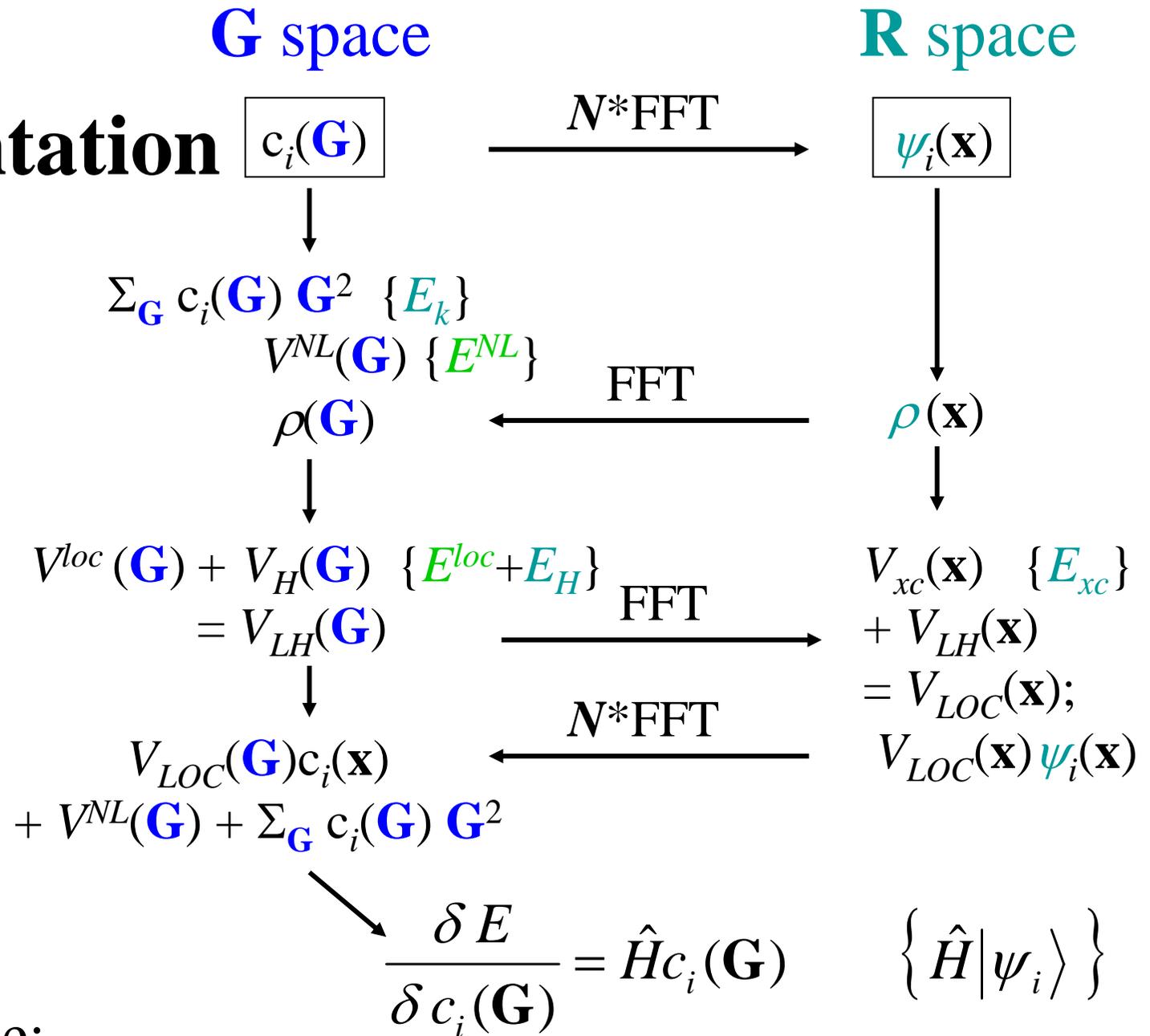
Practical implementation of CPMD

Plane wave expansion: $\psi_i(\mathbf{x}) = \sum_{\mathbf{G}} c_i(\mathbf{G}) e^{i\mathbf{G}\mathbf{x}}$

For each electron $i=1,\dots,N$, $\mathbf{G}=1,\dots,M$ are the reciprocal space vectors. The Hilbert space spanned by **PWs** is truncated to a cut-off $\mathbf{G}_{\text{cut}}^2/2 < E^{\text{cut}}$



Practical implementation of CPMD

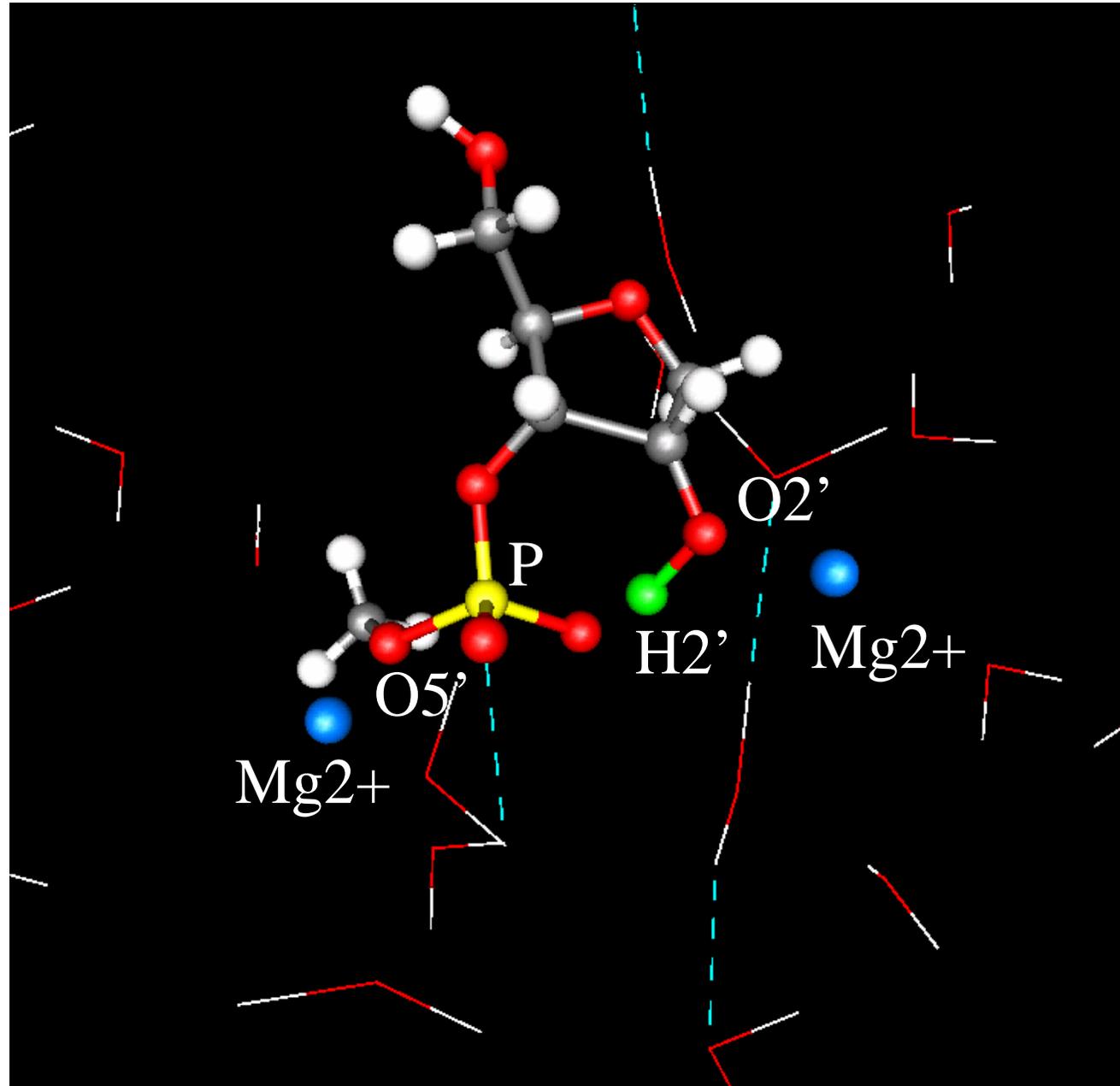


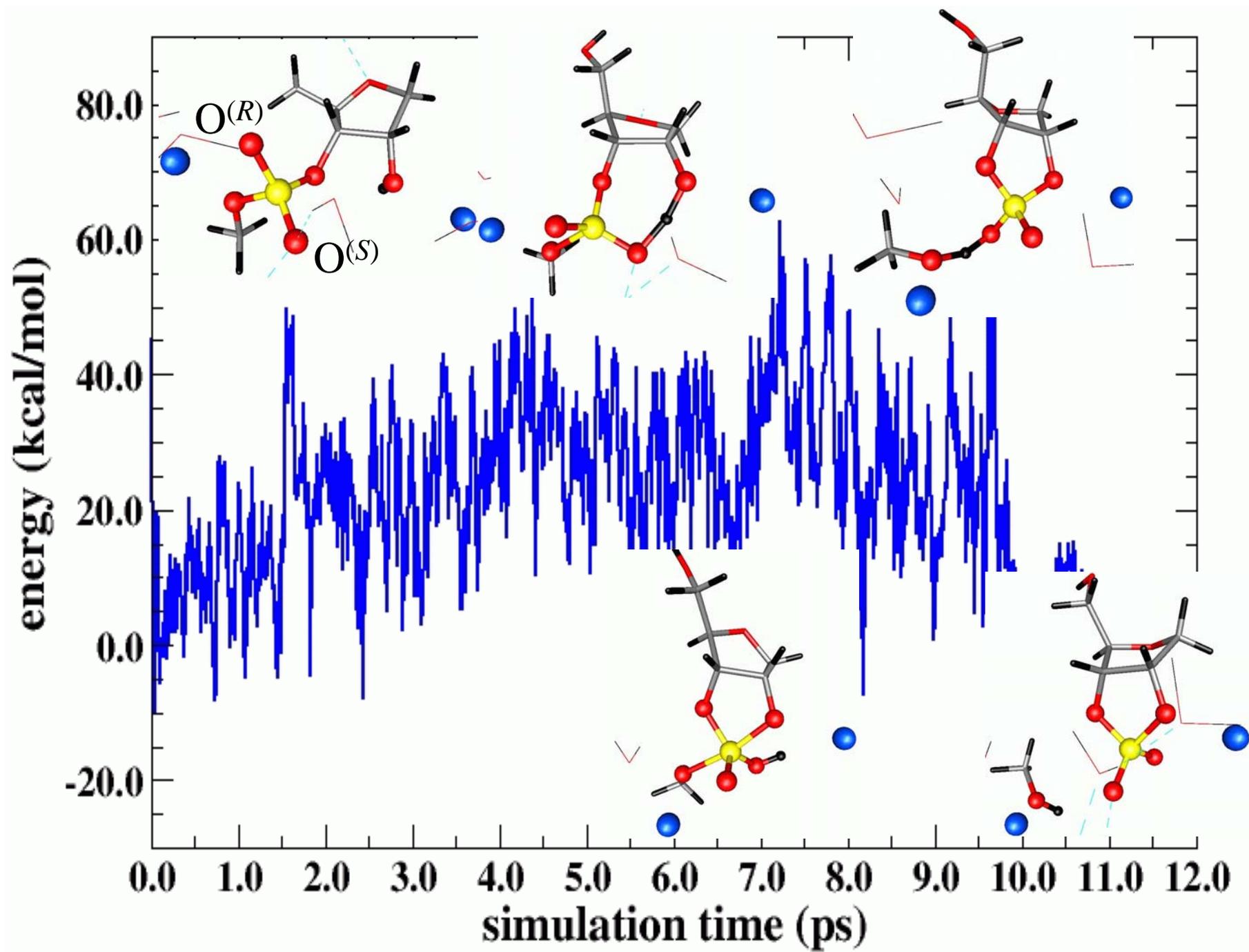
In CPMD code:

LAPACK/BLAS required \rightarrow ClearSpeedによるAcceleration

Double-metal-ion Reaction Simulated via **Metadynamics**

The proton of the $-O^{2'}-H$ group is only **temporarily** transferred to RNA, but eventually is donated to the departing $R-O^{5'}$ group





Activation barriers in solution for various conditions

	No metal ions	One Mg^{2+} (close to $O^{2'}$)	One Mg^{2+} (close to $O^{5'}$)	Two Mg^{2+}	One Mg^{2+} + OH^-	Two Mg^{2+} + OH^-
ΔE (kcal/mol)	60.1	57.3	55.2	46.5	51.6	43.8
ΔF (kcal/mol)	58.5	55.5	54.0	44.7	49.2	41.9

Boero, M., Tateno, M., Terakura, K., and Oshiyama, A., “Double-metal-ion/single-metal-ion mechanisms of the cleavage reaction of ribozymes: First-principles molecular dynamics simulations of a fully hydrated model system”, *J. Chem. Theory Comput.*, **1** (2005), 925.

Cf.

Leclerc, F. and Karplus, M., “Double-Metal-Ion Mechanisms for Hammerhead Ribozyme Catalysis”, *J. Phys. Chem. B*, **110** (2006), 3395.

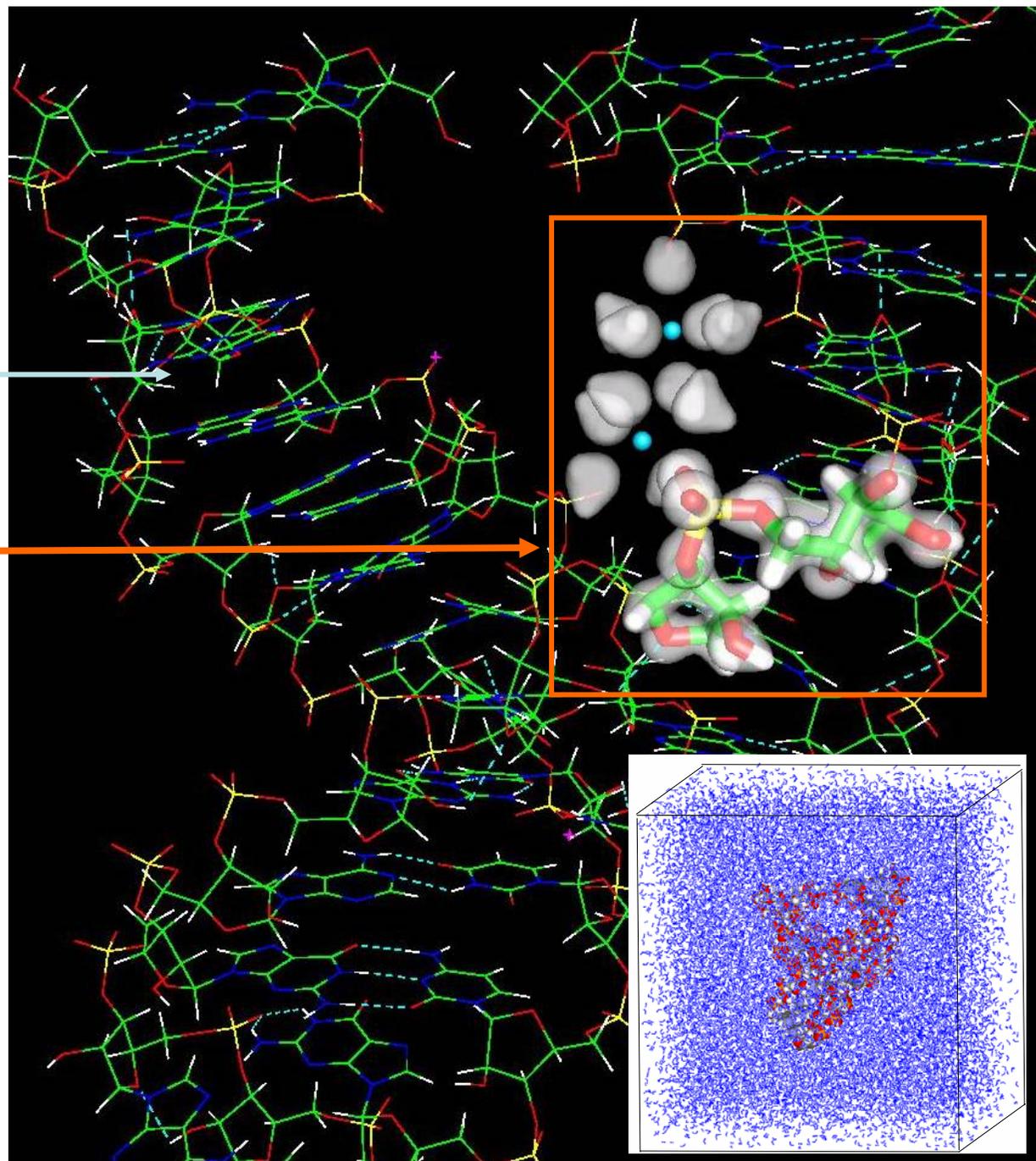
Hammerhead Ribozyme (H₂O not shown)

MM system: the
rest of the world
(50000 atoms)

QM subsystem
(80 atoms)

This QM/MM system
size can run on a PC
cluster (16 PCs/2 CPU)
CPU time needed for
1 iteration:

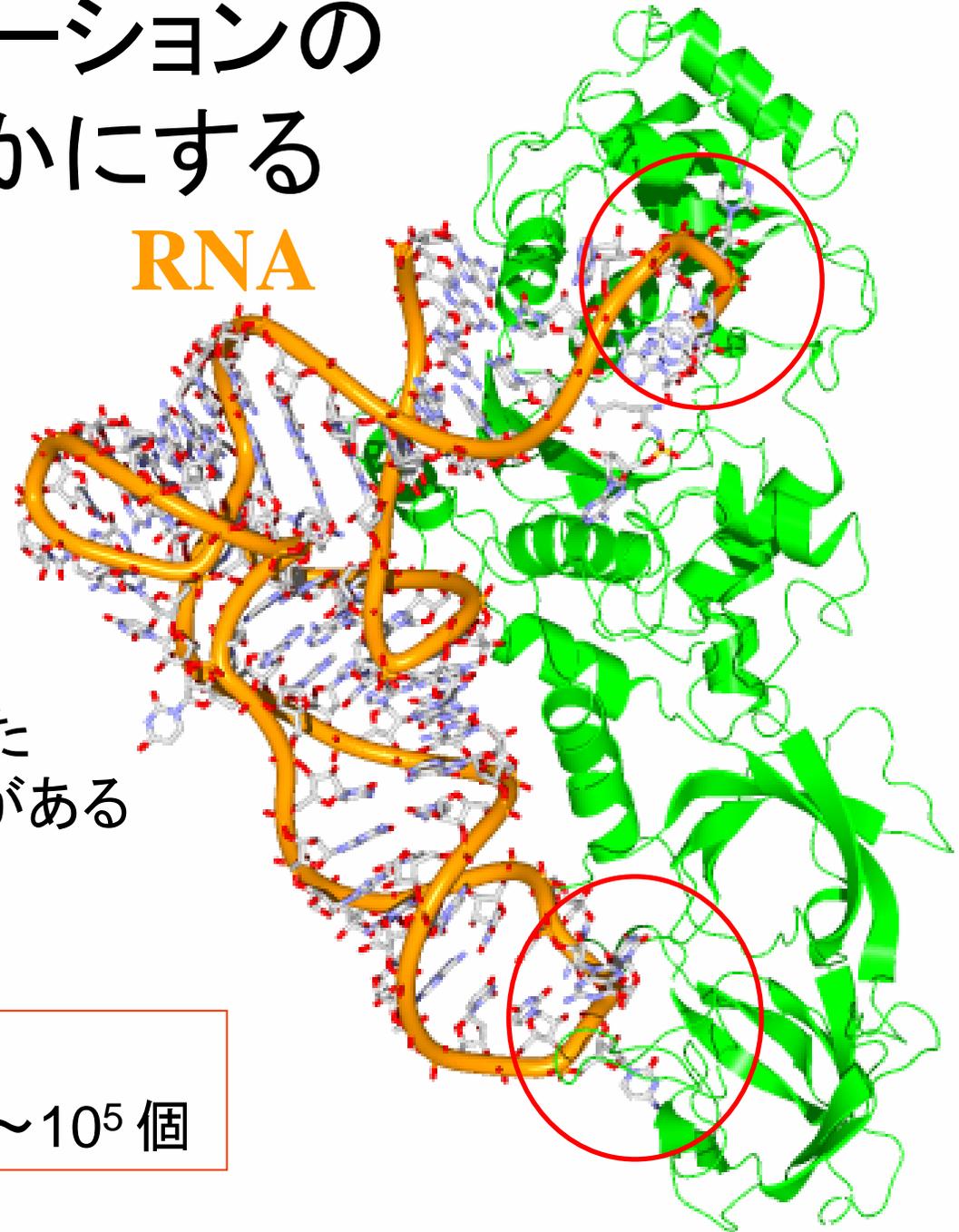
QM	33.02 s
QM/MM_Int	7.59 s
MM	9.31 s



分子内コミュニケーションの メカニズムを明らかにする

Glutamyl-tRNA
synthetase
(タンパク質)

RNA

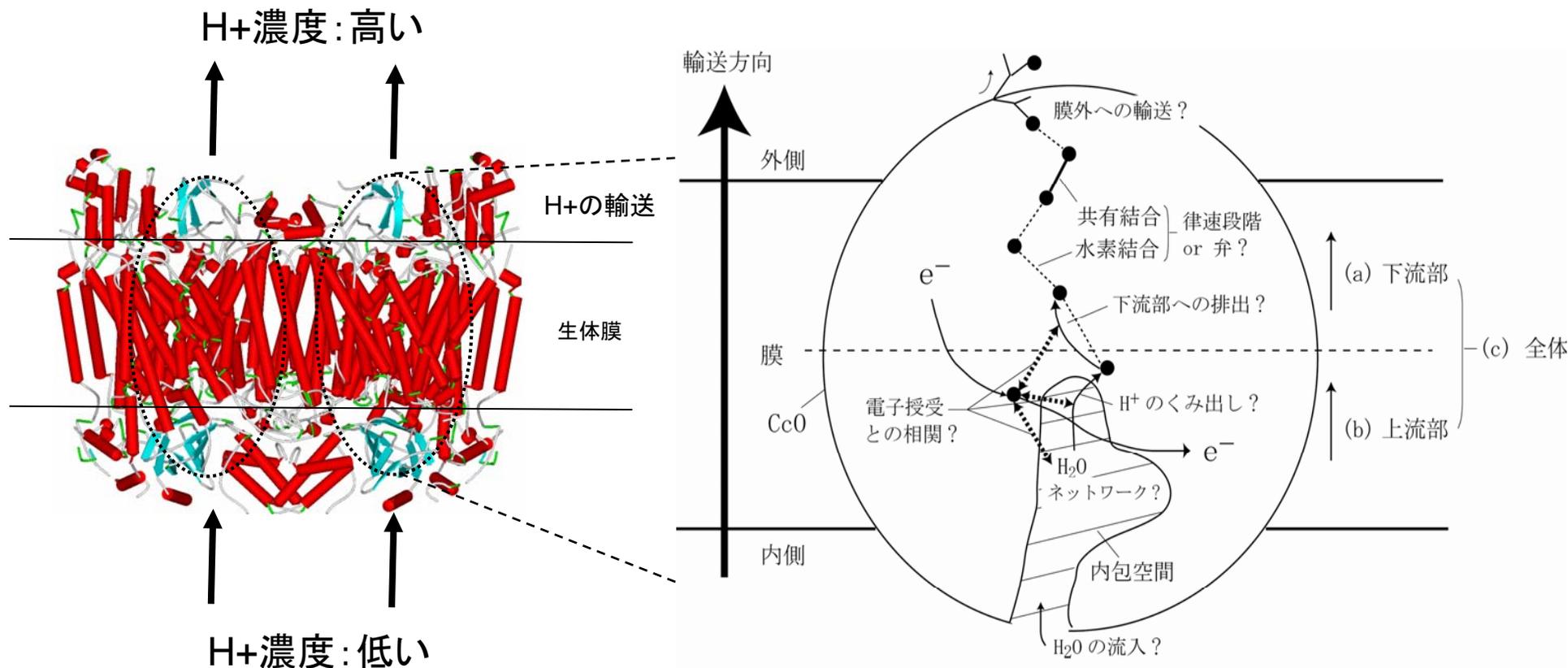


タンパク質分子内の遠く離れた
サイト間でコミュニケーションがある
→ そのメカニズムは？

QM原子: ~104 個
総原子数(溶媒を含む): ~10⁵ 個

シトクローム酸化酵素 (CcO) :

生体内のエネルギー変換機構 (呼吸) を担う, 巨大なタンパク質



原子数 (溶媒を含む): $\sim 10^5$ 個 (QM原子: $10^3 \sim 10^4$ 個)

シトクローム酸化酵素によるプロトン能動輸送の機構 (作業仮説)

プロトンH+が, CcO分子内部を伝播しながら, 濃度の低い側から高い側へと能動的に輸送されるしくみを示している。本研究では, この作業仮説をハイブリッドMD計算法によって解析・検証する。

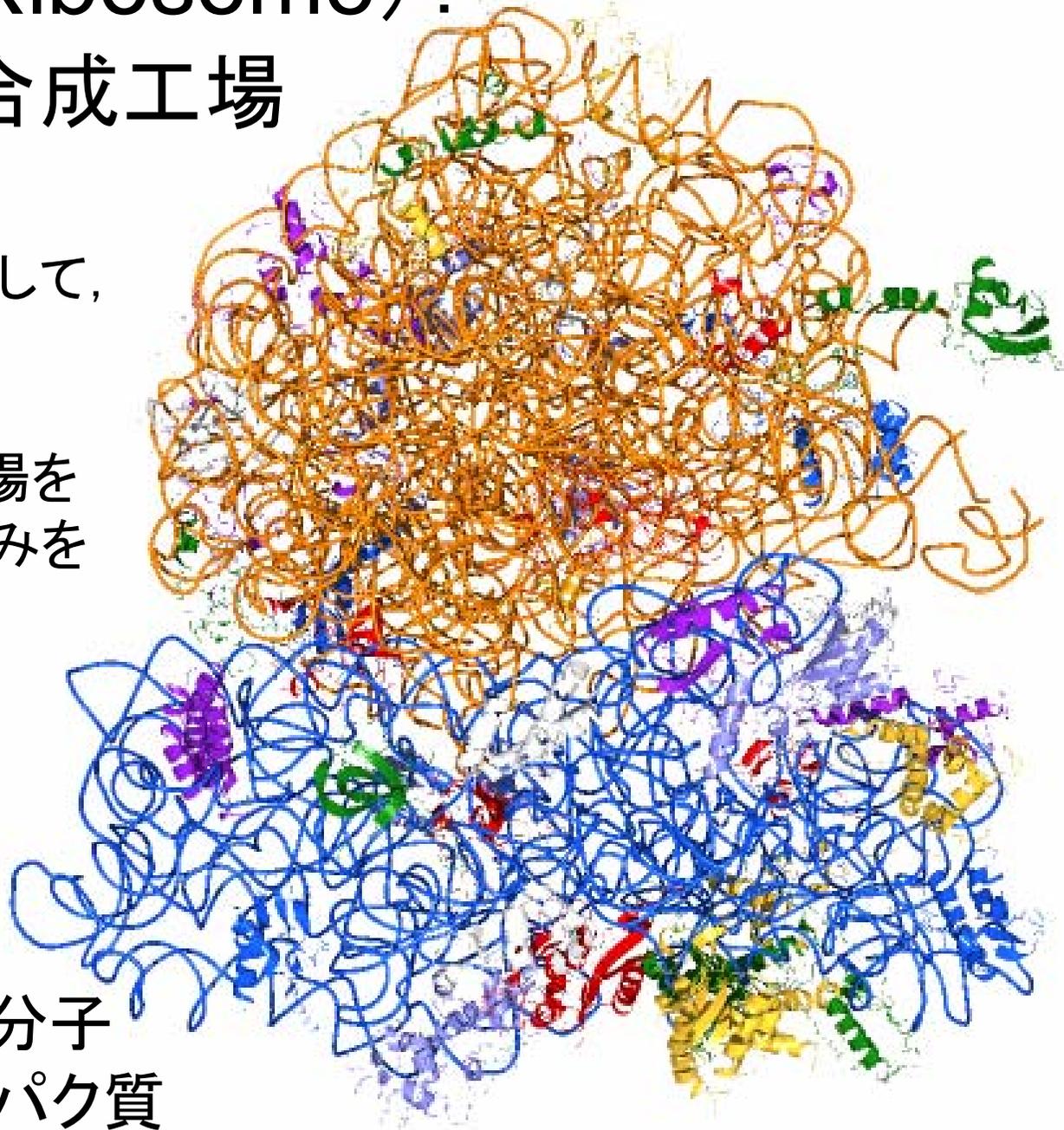
リボソーム (Ribosome) : タンパク質の合成工場

周囲に水分子を配置して、
 10^6 原子の系

タンパク質合成の現場を
視覚化して、そのしくみを
解析する

QM原子: $\sim 10^4$ 原子
MM原子: (残り)

ハイブリッド分子
= RNA + タンパク質



生体物質の機能メカニズム解析の 戦略

CPMDによるQM/MMハイブリッド

分子動力学シミュレーション+メタ・ダイナミクス法/
拡張アンサンブル法

- ターゲット: ex) タンパク質生合成の現場を見る!
- QM: $\sim 10^4$ 原子 全体: $\sim 10^6$ 原子
- ダイナミクスを計算する
- パラメータ探索・反応経路探索などの地道な
労力が, 計算・解析を成功させるために必須。
- 量子構造生物学 (Quantum Structural Biology) の創出
- 新規機能を有するナノバイオ材料の開発,
創薬 (制癌剤など) や遺伝子治療法の開発へ

実験の
果たす
役割も
重要