

「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」
平成 17 年度採択研究代表者

天能 精一郎

(名古屋大学 大学院情報科学研究科 助教授)

「生体系の高精度計算に適した階層的量子化学計算システムの構築」

1. 研究実施の概要

量子化学や分子シミュレーション、実験研究は多くの場合、個別の専門分野として独立の発展を遂げて来た。一方、光受容蛋白質や酵素反応のように、露わに電子状態を取り扱う必要のある動力学研究の本格的な理論解析は今後の発展が待たれる状況にある。今後これらの領域を統合した複合的学術領域が活発化され、それに伴うシミュレーション技術の革新が中心的な役割を果たしていくことが予想される。本研究の目的は、異なる分野の研究者が生体系をターゲットとして量子化学から分子動力学、物性研究までの横断的な研究を可能とする高精度な階層的シミュレーション技術とソフトウェアをボトムアップ的に構築する所にある。

2. 研究実施内容

プロジェクト研究は、基礎スケーリング、新規波動関数、光物性開発、応用動力学、プログラム実装の 5 基幹研究項目からなっており、以下に実施内容を示す。下線はサブリーダーである。

【1】 基礎スケーリング研究 [Koch、天能、Choi、杉田]

生体系の電子状態を取り扱うために必要な基礎的な計算スケーリングの研究を行うことを目的としている。通常の *ab initio* 分子軌道法では、計算時間は分子の大きさの 4-7 乗で増加するため、スケーリングの改善は最も重要な課題の一つである。

Koch は波動関数計算手法に依存した新規 Cholesky 分解法を開拓し、SCF におけるクーロン項だけでなく交換項の高速化に成功した。天能と Jung 博士は慶北大・東大グループと協力し新しい QM/MM 法を GELLAN プログラムに実装した。一般化混成軌道 (GHO) 法を発展させ、補助軌道の占有数が置換基依存した、信頼度の高いモデルの構築を行った。更に、これらに基づくエネルギー勾配法と構造最適化モジュールの開発を行った。以上は、CASSCF 法や結合クラスター線形応答理論と組み合わせることにより、生体環境下での光化学や電子状態動力学計算手法へと発展させられる予定である。

【2】 新規波動関数研究 [天能、中野、波田、Koch]

生体系に指向した波動関数計算手法の開発を行う。

Kochは天能と協力しQM/QM階層的手法の開発を行った。手始めに活性部分に対する摂動を利用したSCF-MP2ハイブリッド法を用い、この摂動の選択により良好な結果が得られることを示した。これをベースとして高次への拡張であるCCSD-MP2法や励起状態に対応したCCSD-CC2法へと発展させる。

中野は、平成17年度の定式化とアルゴリズムに基づき、配置間相互作用(CI)法に加えて軌道の最適化(SCF)を行うプログラムの作成を行った。それとともに、最もよく使用される多配置SCF法であるCAS-SCF法のプログラムをGELLANに実装した。多配置摂動法(MC-QDPT)の開発については、従来とは異なる、ハミルトニアン行列要素に基づいたアルゴリズムを採用することにより、従来のダイアグラムに基づいたものよりも2倍から10倍程度高速なプログラムを開発した。これは、従来の非相対論的なMC-QDPTだけでなく、昨年度開発した相対論的MC-QDPTにおいても有効である。次年度にGELLANへの実装を完了する予定である。加えて、これらの手法を用いて、本年度は、ハイブリッドポルフィリンの構造と電子状態、直鎖メロシアニンの励起状態、重原子を含む錯体の励起スペクトルなどについて、研究を行った。ハイブリッドポルフィリンの構造と電子状態については、B吸収帯およびQ吸収帯への置換基効果を、直鎖メロシアニンの励起状態については、励起波長と電子状態の顕著な鎖長依存性を、また、重原子を含む錯体の励起スペクトルは白金を含む錯体のd-d遷移の精密計算により、スペクトルの詳細をそれぞれ明らかにした。

又、波田は無次元FW変換法を用いた相対論的電子状態の計算プログラムを開発した。この方法は1電子系に於いては理論的・数值的に4成分Dirac法と等価である。これと相対論補正2電子項を導入した計算プログラムを開発し、多電子系へ適用した。2電子項の相対論補正は、最低次のBreit-Pauli項を使うと重原子で補正が破綻するが、1次free-particle FW変換を使うと4成分Dirac法と十分に等価であることを示した。

【3】 光物性開発 [波田、藤井、Koch]

本項目では、生体系に特徴的な物性プローブの開発を理論と実験の両面から行う。本年度の進展は以下である。

(1) 磁気物性の解析 (波田)

(a) CDスペクトル

カルコゲン及びジカルコゲン化合物(カルコゲン = S, Se, Te)のCDスペクトルをSAC/SAC-CI法で計算し、 C_2 -ruleやquadrant-rule及びカルコゲン依存性について、実験で観測される傾向を良好に再現し、観測される吸収ピークに対して従来の実験的推測とは異なった明快な帰属を与えた。Te化合物については幾つかの吸収ピークを三重項状態と帰属し、CDスペクトルの相対論効果を示した。また、柔軟な構造をもつカルコゲン化合物に関しては、全てのコンフォメーションのエネルギーを決定し、ボルツマン因子を乗じてスペクトルの総和をとることによって観測スペクトルが良好に再現できることを示した。

また、これによってスペクトルの温度依存性も議論できるようになった。

(b)磁気CDスペクトル

SAC-CI法に基づいたMCDスペクトル強度を定式化した。また、重ハロゲン化合物の磁気CDスペクトルを計算し、磁気CDスペクトル強度に顕著な相対論効果が現れることを示した。

(c)分子磁化率

相対論項を考慮したGUHF法に基づいた周波数依存分子磁化率の計算プログラムを開発した。 H_2X ($X = O, S, Se, Te$)や種々の開殻系分子に適用した。 H_2X では $X=Se, Te$ で顕著な相対論効果の存在し、低周波では軌道収縮による反磁性項の低下、高周波ではスピナー軌道相互作用による常磁性項の変化が認められた。

(2) 生体酵素をモデルとした金属錯体のNMR化学シフトの解析 (波田)

(a)生体内ヘムの環境変化に伴ってFeに配位したCNアニオンのC-13 NMRが鋭敏に変化する現象を解析するためのモデル計算を実施した。まず、SAC-CI法によるスピン密度からNMR化学シフトを再現できることを示した。次に、C-13上のスピン密度が、ヘムの配位環境の変化、周辺側鎖によるポルフィリン面の形状変化によって大きく変化してNMR化学シフトに反映することを示した。

(b)生体酵素反応に関与する種々の金属錯体の配位子環境とその金属に配位した小分子のNMR化学シフトとの関連を、核磁気遮蔽定数の計算を通して解析した。イミダゾール配位子をもつ Cr^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} 錯体に配位したカルボニル炭素の化学シフトをモデル系として、C-13化学シフトがd-d*遷移メカニズムによって合理的に説明できることを示し、d-d*遷移メカニズムのみが関与する金属核の場合との類似性と相違をそれぞれ解析した。

(c)ヘムの分解反応の初期段階である電子付加状態について検討し、その電子配置を明確にするに併せて、電子付加後に電子移動が起こることにより次の反応段階に至ることを示した。

(3) ^{63}Cu -NMRを用いた銅タンパク質、銅錯体の構造および機能の研究 (藤井)

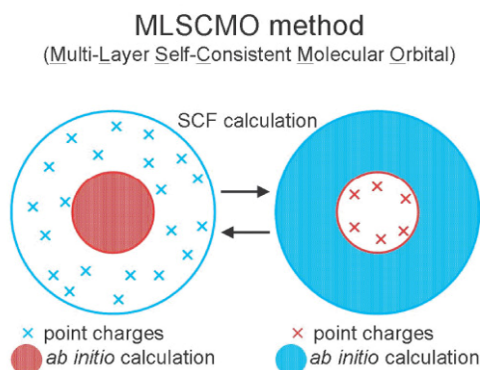
藤井らは、銅イオンの一酸化炭素を配位させると、 ^{63}Cu -NMRシグナルが非常に先鋭化することを見出した。先鋭化の機構を研究した結果、核四極子緩和機構が関与していることを見出した。これにより、 ^{63}Cu -NMR測定の感度を大幅に向上させることに成功した。さらに ^{63}Cu -NMRが、銅イオンに結合する配位子の電子供与性を評価する非常に良い手法となることを見出した。

【4】 応用動力学 [中野、杉田、倭]

電子状態理論と分子動力学法のインターフェイスから様々な応用へと発展させる。

杉田は、カルシウムポンプの機能を制御するフォスホランバンのリン酸化による構造変化を、拡張アンサンブル法を用いて予測した。その結果は既に得られているFRETとNMRの実験結果の両方を満足するものであった。

倭は多くの原子が含まれる蛋白質分子の励起状態を計算するため、精密な計算を要する部分とその周囲の部分に分割をし、両者の電子状態を別々の計算手法で、自己無撞着に解く Multi Layer Self Consistent Molecular Orbital (MLSCMO) Methodを開発した。この手法を用いることにより、光受容蛋白質の電子状態や電子励起エネルギーを精密にもとめることが可能とした。MLSCMO法を用いてイエロープロテインの発色団周辺の構造の電子状態を計算した。アミノ酸置換による吸収極大波長のシフトを計算し、実験との良好な一致を得た。



【5】 プログラム実装 [天能、中野、Koch]

以上の項目に関連したプログラム実装に加え、GELLAN プログラムの基本機能の整備を行った。本年度は、MP2-F12法、各種結合クラスター理論、エネルギー勾配法に対する分子積分の実装を行った。

3. 研究実施体制

(1)「名大情報科学」グループ

① 研究分担グループ長：天能 精一郎(名古屋大学 助教授)

② 研究項目

- ・ GELLAN プログラム基本要素の整備。
- ・ 制限つき Hartree-Fock 近似に基づき、大規模計算に適した原子軌道積分による二次摂動論と結合クラスター理論の導入(NTNU グループと共同)。
- ・ CC-MP2/CC-CC2 ハイブリッド法の開発。
- ・ 新規 QM/MM 法の開発(名大物理、東大、慶北大グループと共同)。

(2)「九大」グループ

① 研究分担グループ長：中野 晴之(九州大学 教授)

② 研究項目

- ・ 系の大きさに対して配置の数が線形にしか増加しない短縮された多配置 SCF/CI 法

(Contracted MCSCF/MCCI)と、それを出発点として高精度計算を行うための多配置摂動法 (MC-QDPT)の開発。

- ab initio 直接分子軌道動力学と CASVB 法に基づく、valence bond 共鳴構造を保ったダイナミクスの実現。
- これらの効率的なアルゴリズム開発と、GELLAN プログラムへの実装。

(3)「NTNU」グループ

① 研究分担グループ長 : Henrik Koch (ノルウェージアン理工科大 教授)

② 研究項目

- 生体系に高精度の多電子理論を適用可能にするために、二電子反発積分の疎密性と Cholesky 分解法を利用し、MP2/CC2/CCSD(T)法における励起演算子の縮約と低スケールリング化を図る。
- 励起状態を取り扱うための高速な線形応答理論を開発する。

(4)「首都大」グループ

① 研究分担グループ長 : 波田 雅彦 (首都大学東京 教授)

② 研究項目

- NMR および MCD 計算に重金属を含めることを可能とする、無限次 FW 変換を含めた相対論の導入。
- 生体系において種々の化学的環境下に存在する金属ポルフィリンの電子スペクトル及び核磁気共鳴スペクトルの解析。
- 金属酵素モデル反応系。特に Cu-イミダゾール系酵素における NMR 化学シフトの解析。

(5)「名大物理」グループ

① 研究分担グループ長 : 倭 剛久 (名古屋大学 助教授)

② 研究項目

- 光受容タンパク質の構造サンプリング : 分子動力学シミュレーションによるアンサンブル生成。
- 光受容タンパク質の電子状態計算 : 巨大タンパク質の励起状態計算 (CASSCF+CASPT2)、と光物性の解析。

(6)「東大」グループ

① 研究分担グループ長 : 杉田 有治 (東京大学 講師)

② 研究項目

- 蛋白質間の構造相転移を古典的分子動力学計算で蛋白質場での化学反応を量子化学計算で (QM/MM) それぞれ計算する計算手法を開発する (名大情報科学と共同)。

- ・酵素反応に適用し、1 反応サイクルの全体的理解を行うことを目指す。

(7)「慶北大」グループ

- ① 研究分担グループ長 : Cheol H. Choi (慶北大学 助教授)
- ② 研究項目
 - ・ FMM 法による Fock 行列エンジンの高速化。
 - ・ 共役勾配密度探索 (CGDMS) や新規二次収束の方法の開発。
 - ・ 新規 QM/MM 法や、それを発展させた QM/QFMM 法の開発。(名大情報科学と共同)

(8)「自然科学機構」グループ

- ① 研究分担グループ長 : 藤井 浩 (自然科学研究機構 助教授)
- ② 研究項目
 - ・ 銅酵素モデル錯体の ^{63}Cu NMR 測定・銅酵素の機能計測の基礎的データを得るため酵素モデル錯体を合成し、それらの ^{63}Cu NMR を測定する。
 - ・ 金属イオンに結合した一酸化炭素の ^{13}C NMR の測定・一酸化炭素を機能計測プローブとするため、銅酵素モデル錯体に一酸化炭素を配位させ、その ^{13}C NMR を測定する。

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表 (原著論文)

- S. Ten-no, “Recent advances in explicitly correlated electronic structure theory using short-range correlation factors” In: E. A. G. Armour, J. Franz, J. Tennyson (Ed) *Explicitly Correlated Wavefunctions, Collaborative Computational Project on Continuum States of Atoms and Molecules (CCP2)*, Daresbury (2006)
- W. Klopper, F. R. Manby, S. Ten-no, and E. F. Valeev, “R12 methods in explicitly correlated molecular electronic structure theory”, *Int. Rev. Phys. Chem.*, 25 427-468 (2006)
- S. Ten-no, “New implementation of second-order Moeller-Plesset perturbation theory with an analytic Slater-type geminal”, *J. Chem. Phys.*, **126** 014108 (12pages) (2007)
- M. Nakagaki, E. Nishi, K. Sakota, H. Nakano, H. Sekiya, “A model two-dimensional potential for internal rotation of 9-methylanthracene studied by electronic spectroscopy and DFT calculations”, *Chem. Phys.* 328, 190-196 (2006)
- Y. Matano, T. Nakabuchi, T. Miyajima, H. Imahori, and H. Nakano, “Synthesis of Hybrid Phosphorus-Containing Porphyrin”, *Org. Lett.* 8, 5713-5716 (2006)
- H. Nakano, “Multireference Perturbation Theory with Four-Component General Multiconfigurational Reference Functions”, *Lecture Notes on Computer and Computational*

Sciences, 7, 931-934 (2006)

- Y. Watanabe, H. Nakano, and H. Tatewaki, “The effect of removing the no-virtual-pair approximation on the correlation energy of the He isoelectronic sequence”, *J. Chem. Phys.* in press
- van der Avoird, T. B. Pedersen, G. S. F. Dhont, B. Fernández and H. Koch, “Ab initio potential energy surface and rovibrational states of the HCN-HCL complex”, *J. Chem. Phys.* 124, 204315 (2006)
- F. Aquilante, T. B. Pedersen, A. Sánchez de Meras and H. Koch, “Fast non-iterative orbital localization for large molecules”, *J. Chem. Phys.* 125, 174101 (2006)
- G. Cuesta, T. B. Pedersen, H. Koch and A. Sánchez de Meras, “Carbon nanorings: A challenge to theoretical chemistry”, *Chem. Phys. Chem.* 7, 2503-2507 (2006)
- J. Seino, Y. Honda, M. Hada, H. Nakatsuji, “SAC and SAC-CI Calculations of Excitation and Circular Dichroism Spectra of Linear-Chain and Cyclic Dichalcogens”, *J. Phys. Chem.* 110(33), 10053 – 10062 (2006)
- T. Yoshizawa and M. Hada, “Calculations of Frequency-Dependent Molecular Magnetizabilities with Quasi- Relativistic Time-Dependent Generalized Unrestricted Hartree-Fock Method”, *J. Comp. Chem.* 28(4), 740-747 (2007)
- Y. Honda, M. Hada, M. Ehara, and H. Nakatsuji, “Ground and Excited States of Singlet, Cation Doublet, and Anion Doublet States of o-Benzoquinone: A Theoretical Study”, *J. Phys. Chem. A*, in press (2007)
- T. Yamato, T. Ishikura, T. Kakitani, K. Kawaguchi, H. Watanabe, “Spectral tuning of photoactive yellow protein”, *Photochemistry and Photobiology*, in press.
- K. Kawaguchi, T. Yamato, “Theoretical prediction of optical absorption peaks for photosensory receptor mutants”, *Chem. Phys. Lett.* 430 386-390 (2006)
- T. Ishikura, T. Yamato, “Energy transfer pathways relevant for long-range intramolecular signaling of photosensory protein revealed by microscopic energy conductivity analysis”, *Chem. Phys. Lett.* 432 533-537 (2006)
- H. Nishioka, T. Yamato, T. Kakitani, “Temperature dependence of the inelastic tunneling”, *Molecular Simulation* 32 727-734 (2006)
- Sugita Y., “Miyashita N, Yoda T, Ikeguchi M, and Toyoshima C: Structural Changes in the Cytoplasmic Domain of Phospholamban by Phosphorylation at Ser16: A Molecular Dynamics Study”, *Biochemistry* 45, 11752-11761 (2006)
- Manik Kumer Ghosh, Cheol Ho Choi, “The initial mechanisms of Al₂O₃ atomic layer deposition on OH/Si(1 0 0)-2×1 surface by tri-methylaluminum and water”, *Chemical Physics Letters* 426 (2006) 365–369
- Masato Kujime, Takuya Kurahashi, Masaaki Tomura, and Hiroshi Fujii, “⁶³Cu NMR

Spectroscopy of Copper(I) Complexes with Various Tridentate Ligands: CO as a Useful ^{63}Cu NMR Probe for Sharpening ^{63}Cu NMR Signals and Analyzing the Electronic Donor Effect of a Ligand”, *Inorg. Chem.* 46, 541-551 (2007)

- Takuya Kurahashi, Kenji Oda, Manabu Sugimoto, Takashi Ogura, and Hiroshi Fujii, “A Trigonal-Bipyramidal Geometry Induced by an External Water Ligand in a Sterically Hindered Iron Salen Complex, Related to the Active Site of Protocatechuate 3,4-Dioxygenase”, *Inorg. Chem.* 45, 7709-7721 (2006)
- Hiroshi Fujii and Tadashi Yoshida, “ ^{13}C and ^{15}N NMR Studies of Iron-Bound Cyanides of Heme proteins and related model complexes: Sensitive Probe for Detecting Hydrogen Bonding Interactions at the Proximal and Distal Sides”, *Inorg. Chem.* 45, 6816-6827 (2006)
- Atsunari Tanaka, Hiro Nakamura, Yoshitsugu Shiro, and Hiroshi Fujii, “Roles of the heme distal residues of FixL in O_2 sensing: A single convergent structure of the heme moiety is relevant to the down-regulation of kinase activity”, *Biochemistry* 45, 2515-2523 (2006)
- Hiroshi Fujii, Takuya Kurahashi, Takehiko Tosha, Tetsuhiko Yoshimura and Teizo Kitagawa, “ ^{17}O NMR Study of Oxo Metalloporphyrin Complexes: Correlation with Electronic Structure of $\text{M}=\text{O}$ Moiety”, *J. Inorg. Biochem.* 100, 533-541 (2006)
- Masato Kujime and Hiroshi Fujii, “Spectroscopic Characterization of Reaction Intermediates in Nitrite Reduction of Copper(I) Nitrite Complex as a Reaction Model for Copper Nitrite Reductase”, *Angew. Chemie. Int. Ed.* 45, 1089-1092 (2006)