

「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 18 年度採択研究代表者

諸熊 奎治

京都大学 福井謙一記念研究センター リサーチリーダー

複雑分子系の複合分子理論シミュレーション

1. 研究実施の概要

(文中にある参照番号は 4. (1) に対応する)

本研究の目的は、既に研究代表者、共同研究者たちによって開発された多層ハイブリッド理論、RISM-SCF 理論、その他の複合分子理論をさらに大きく発展させ、またこれらを用いてナノシステム、生命分子系、並びに溶液系など複雑分子系の構造、反応、ダイナミックスなどのシミュレーションを行うことが可能であることを示すとともに、これらの分野でのいくつかの重要な問題の解明をはかることである。本第 2 年度は、研究参加人員も増大、計算機クラスターの整備も進み、研究はほぼ順調に進行している(論文 2)。ナノ物質のシミュレーションに関しては、炭素ナノ構造に生成に関する密度汎関数密結合 (DFTB) 法を用いた量子化学/分子動力学 (QM/MD) 計算化学研究をさらに発展させ、遷移金属クラスター上でカーボンナノチューブ (CNT) の生長のシミュレーションに初めて成功したほか、ベンゼンの燃焼によるフラレンおよび煤の生成のシミュレーションにも成功した。溶液中の反応シミュレーションに関しては (1) RISM-SCF 法についての新しい方法の開発、(2) 溶液内化学反応の機構とダイナミックス、(3) QM/MM 法を用いた複雑分子系の自由エネルギー面上での反応経路の決定法の開発と酵素反応への応用の研究をさらに発展させるとともに、(4) charge response kernel 法を用いた分極可能能力場モデルの開発と分子シミュレーションについて研究を新しく推進した。酵素反応のマルチレベルシミュレーションについては、isopenicillin N synthase (IPNS), indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO), B12-dependent methylmalonyl-CoA mutase (MMCM), 源氏蛍 luciferase の反応機構について、活性部位モデル、ONIOM(QM:MM) 最適化法による蛋白モデル、さらに MD 法による蛋白の統計平均を考慮した自由エネルギー計算による研究が成果を上げ始めている。さらに多層 ONIOM(QM:QM:MM) 法の開発にも成果が上がりつつ有る。

2. 研究実施内容

(文中にある参照番号は4.(1)に対応する)

(1) ナノ物質のシミュレーション

炭素ナノ構造に生成に関する密度汎関数密結合 (DFTB) 法を用いた量子化学/分子動力学 (QM/MD) 計算化学研究をさらに発展させたほか、量子化学研究によってその構造、分光学的性質、反応性の予測する研究を推進した。(論文3)

(a) 遷移金属クラスター上でカーボンナノチューブ (CNT) の生長: 最近、DFTB QM/MD 法を

用いて、Figure 1 に示すように、 Fe_{38} クラスターに付着させた (5,5)SWCNT のチューブ-金属界面付近に炭素原子を衝突させることにより、SWCNT が効率よく生長することを見いだした。生長には、遷移金属 d 軌道の多重縮退に基づく系の開殻性をあらわに考慮することが必要条件で、我々は電子温度の導入によりこれを実現した。本研究結果は現在投稿中である。現在さらに、炭素原子が金属クラスターに衝突吸着した場合に、生長がどのような効率で起るか、金属の種類による違いはどうか、生長に際し SWCNT の螺旋構造が保持されるか、等多くの問題に DFTB QM/MD 法によるシミュレーションを行っている。

(b) ベンゼンの燃焼によるフラレーン並びに煤の生成: DFTB/MD 法によりベンゼンの燃焼の際の巨大フラレーンおよび煤の生成のシミュレーションに成功した。この際 O_2 分子によるベンゼンの水素引き抜き反応は極めて遅いので、水素原子を人工的に系から除くことで近似した。興味深いことに、系の中に水素原子が残存している間は主として sp^2 炭素の不定形のクラスターである煤が出来るのに対し、水素原子が無くなると数十 ps の間に巨大フラレーンが生成する。

(c) ナノダイヤモンドからナノオニオンの生成: ナノダイヤモンドがナノスピロイドを経由してナノオニオンに転換する状況を DFTB/MD 法によりシミュレートした。

(d) $(2n, n)$ SWCNT の内部および外部側壁への $\text{CH}_2/\text{NH}/\text{O}$ の付加の反応エネルギーのチューブ直径依存性を DFT 計算により求め、その起源を明らかにした。

(2) 溶液中の反応シミュレーション

本研究課題に関連して、(1) RISM-SCF 法についての新しい方法の開発 (論文6、8)、(2) 溶液内化学反応の機構とダイナミクス (論文7、11)、(3) QM/MM 法を用いた複雑分子

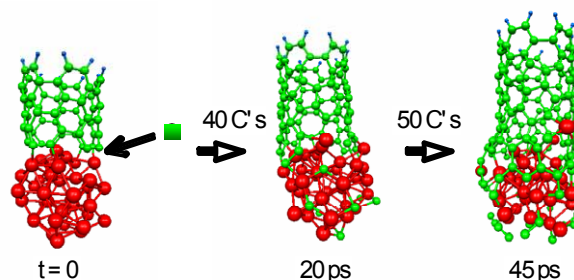


Figure 1. Continued growth of a (5,5) SWCNT on an Fe_{38} particle under continued supply of atomic carbon. Nuclear temperature = 1500 K.

系の自由エネルギー面上での反応経路の決定法の開発と酵素反応への応用(論文9、10)、および(4) charge response kernel 法を用いた分極可能力場モデルの開発と分子シミュレーションについて研究を行った(論文12)。(1)では、先ず、溶質・溶媒間の短距離相互作用を記述するため、溶媒分子の相互作用点上に有効ポテンシャルを定義し、それを用いて溶質・溶媒電子間交換相互作用を表す方法の開発を行った。更に、3次元 RISM-SCF 法を用いて水溶液中での pyrrole と indole の Rydberg 励起状態のエネルギー準位に対する溶質・溶媒電子間の交換相互作用の役割について解析を行った。(2)では、溶液内での proton-coupled electron transfer 反応の機構とダイナミクスを取り扱うため、反応の自由エネルギー面を溶媒からの外部ポテンシャルを用いて表現する方法の提案を行い、反応速度を量子動力学法により評価する方法の定式化を行った。この方法をアセトニトリル中での ubiquinol と phenoxyl radical 間の反応に適用し、異常な速度同位体効果を示す理由について考察を行った。(3)の課題では、chalcone isomerase の酵素反応を取りあげ、実験的に示唆されている2つの反応経路を比較し、活性化エネルギーを見積もった。(4)では、MP2 法に基づく CRK モデルを構築する方法を開発し、アセトニトリル、メチレンクロライド、アセトン液体の低周波数領域での赤外とラマンスペクトルを分子動力学法により計算し、スペクトルの形状を決める上での電子分極の役割について論じた。

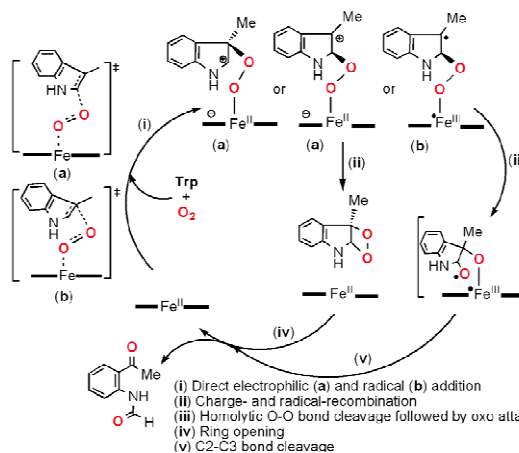
(3) 酵素反応のマルチレベルシミュレーション

(a) Isopenicillin N synthase (IPNS)の構造と反応に対するタンパク質の効果: 金属酵素の反応に置けるタンパク質の効果の解明に向け、本酵素の一連の素反応への酵素の影響を活性化部位モデルと ONIOM(QM:MM)モデルとを比較した。その結果、酸素分子結合過程のエネルギーが蛋白により大きく(8-15 kcal/mol)変化することを明らかにした。(論文1、4)

(b) Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) and Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO)の反応機構: これら酵素に対し最近提案された反応機構は、我々の活性部位モデルの DFT 計算の結果と矛盾する。これらの計算に基づき、へムに置ける酸素分子の活性化の機構として、電子密度の高いインドールへの酸素分子の直接親電的あるいはラジカル的付加を含む新機構を提案した。

(b) B12-dependent methylmalonyl-CoA mutase (MMCM) の反応機構へのタンパク質の効果: ONIOM 法により、本酵素の Co-C 結合解離過程を詳細に検討し、タンパク質は主として静電、ファンデアヴァールス、ねじれ相互作用によって Co-C 結合エネルギーを減少させていることを明らかにした。また、蛋白中では活性化中心モデルで提案されている協奏反応は起らず、段階

Figure 2. New mechanism for IDO and TDO



反応で進むことも示した。

(4) ONIOM 法の拡張と改良(論文5)

- (a) 巨大分子の分極の記述を容易にする3層 ONIOM 法の開発
- (b) ONIOM(QM/MM)を用いて蛋白質等の大規模系溶液効果をあらわに含めるために、MM 部分に周期境界条件の適用
- (c) ONIOM(QM/MM)において、MM 部分の速い原子運動を平均化し QM 部分の構造を自由エネルギー上で最適化するために、自由エネルギー摂動法を適用した。

3. 研究実施体制

(1)「諸熊」グループ

① 研究分担グループ長: 諸熊奎治(京大福井謙一記念研究センター、リサーチリーダー)

② 研究項目

- A-1 多層 ONIOM 法のための近似的量子理論の開発
- A-2 多層 ONIOM 法への周期性境界条件の導入
- A-3 多層 ONIOM 法の信頼性の検証
- B-1 多時間スケールシミュレーション法の開発
- B-2 多層 ONIOM 法にもとづく動力的シミュレーション手法の開発
- B-3 溶液内・生体内反応解明のための量子ダイナミクス法の開発
- C-1 RISM-SCF 法の精密化:3次元 RISM-SCF 法の新しい計算手法の開発
- C-2 RISM-SCF 法と ONIOM 法との融合
- C-4 分極力場法の開発
- D-1 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラーレンの生成のダイナミクスシミュレーション
- D-2 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラーレン、金属フラーレンなどの反応、吸着などのダイナミクスシミュレーション
- E-1 酵素反応の遷移状態理論と速度論の構築
- E-2 タンパク質機能のダイナミクスのシミュレーション
- E-3 金属酵素反応機構の反応機構の解明
- F-2 溶液内自由エネルギー交差の探索とダイナミクスの解明
- F-3 多核金属錯体のポテンシャル関数の構築法の開発と溶媒和ダイナミクスシミュレーション

(2)「Stephan Irle」グループ

① 研究分担グループ長: Stephan Irle(名古屋大学、特任准教授)

② 研究項目

- D-1 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラレンの生成のダイナミクスシミュレーション
D-2 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラレン、金属フラレンなどの反応、吸着などのダイナミクスシミュレーション

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

- 1 M. Lundberg, P. E. M. Siegbahn and K. Morokuma, Mechanism for Isopenicillin N Synthase from Density-functional Modeling Highlights the Similarities with Other Enzymes in the 2-His-1-carboxylate Family, *Biochemistry*, *Biochemistry* 47, 1031-1042 (2008).
- 2 K. Morokuma, Theoretical Studies of Chemical Reactions – A Fascinating World of Chemistry from Gas Phase Elementary Reactions through Nanostructure Formation and Homogeneous Catalysis to Reactions of Metalloenzymes, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 80, 2247-2261 (2007).
- 3 Z. Wang, S. Irle, G. Zheng, M. Kusunoki and K. Morokuma, Carbon nanotubes grow on the C-face of SiC (000-1) during sublimation decomposition: Quantum chemical molecular dynamics simulations, *J. Phys. Chem. C* 111, 12960-12972 (2007).
- 4 M. Lundberg and K. Morokuma, Protein Environment Facilitates O₂ Binding in Non-Heme Iron Enzyme. An Insight from ONIOM Calculations on Isopenicillin N Synthase (IPNS). *J. Phys. Chem. B*, 111, 9380-9389 (2007).
- 5 G. Zheng, H. Witek, P. Bobadova-Parvanova, S. Irle, D. G. Musaev, R. Prabhakar, K. Morokuma, M. Lundberg, M. Elstner, C. Köhler, and T. Frauenheim, Parameter Calibration of Transition Metal Elements for the Spin-Polarized Self-Consistent-Charge Density-Functional Tight-Binding Method: Sc, Ti, Fe, Co, and Ni, *J. Chem. Theo. Comp.* 3, 1349-1367 (2007).
- 6 N. Minezawa and S. Kato, An efficient implementation of three-dimensional reference interaction site model self-consistent-field method: Application to solvatochromic shift calculations, *J. Chem. Phys.*, 126, 054511/1-15 (2007).
- 7 S. Yamazaki and S. Kato, Solvent effect on conical intersections in excited state 9H-adenine: Radiationless decay mechanism in polar solvent, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 2901-2909 (2007).
- 8 T. Mori and S. Kato, Analytical RISM-MP2 free energy gradient method: Application

to the Schlenk equilibrium of Grignard reagent, *Chem. Phys. Lett.*, 437, 159-163 (2007)..

- 9 M. Higashi, S. Hayashi, and S. Kato, Transition state determination of enzyme reaction on free energy surface: Application to chorismate mutase, *Chem. Phys. Lett.*, 437, 293-297 (2007)..
- 10 M. Higashi, S. Hayashi, and S. Kato, Geometry optimization based on linear response free energy with quantum mechanical/molecular mechanical method: Applications to Menshutkin-type and Claisen rearrangement reactions in aqueous solution, *J. Chem. Phys.*, 126, 144503/1-10 (2007).
- 11 T. Yamamoto and S. Kato, Ab initio calculation of proton-coupled electron transfer rates in the external-potential representation: A ubiquinol complex in solution, *J. Chem. Phys.*, 126, 224514/1-15 (2007).
- 12 M. Isegawa and S. Kato, Electronic polarization effect on low-frequency infrared and Raman spectra of aprotic solvent: Molecular dynamics simulation study with charge response kernel by second order Moller-Plesset perturbation method, *J. Chem. Phys.*, 127, 244502/1-11 (2007).