

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

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。先ず方法論については、多層 ONIOM(QM:QM:MM)法の開発、ONIOM法の励起状態への応用、動力学理論の高速化、ポテンシャル面自動探索理論に目覚ましい成果が上がった。ナノ物質のシミュレーションに関しては、鉄クラスター上でカーボンナノチューブ(CNT)の継続生長の量子化学/分子動力学(QM/MD)による研究をさらに発展させ、nucleation、growth、healing等生長のそれぞれのステージのシミュレーションを種々の条件下で実施して、ナノチューブ成長過程の全貌を明らかにしつつある。さらに、触媒なしでSi、SiC、SiO<sub>2</sub>等の上でCNTが生長する過程のシミュレーションに関しても、nucleationをQM/MD計算によりはじめて実現した。またナノバイオ系の理論計算について、蛋白場における均一触媒反応および生物分子光モーターモデルの光異性化反応機構に関し大きな進歩を遂げた。蛋白内における反応のマルチレベルシミュレーションについては、いくつかの酵素反応の機構を既に明らかにした他、生体分子の光過程について ONIOM/MD法による大規模計算を行い、光活性蛋白の発光機構、反応機構の動力学について重要な発見をした。

### § 2. 研究実施体制

(1)「京大」グループ

①研究分担グループ長: 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)

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
- A-4 多層 ONIOM 法とコースグレイン法との統合
- 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 法にもとづく動力学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-3 電子相関を含んだ RISM-SCF 法の開発
- 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
- D-3 ナノバイオロジー系のシミュレーション
- 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
- E-4 励起状態の関与した生体物質の反応機構の解明
- F-1 溶液内動的過程の半古典動力学シミュレーション
- 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)「名大グループ」

①研究分担グループ長: Stephan Irle(名古屋大学高等研究院、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
- D-3 ナノバイオロジー系のシミュレーション

### § 3. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(4-1)に対応する)

#### ①研究のねらい

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、ダイナミクスなどのシミュレーションを行う。

#### ②研究実施方法および③当初の研究計画(全体研究計画書)に対する現在の研究進捗状況

(§ 2. と関連する)

#### A 多層ハイブリッド理論: ONIOM法の新展開

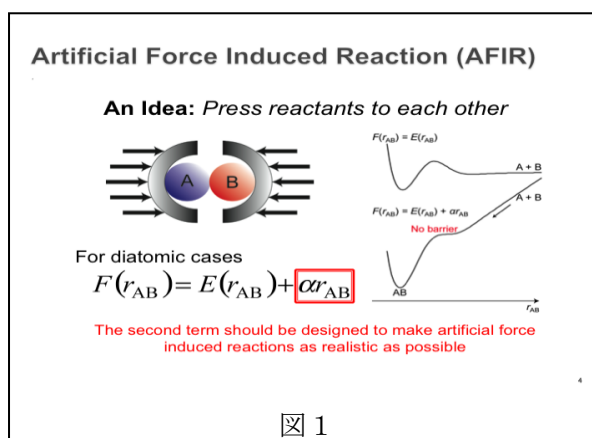
##### A-1 多層 ONIOM 法のための近似的量子理論の開発

近似量子理論として有用と考えられる DFTB 法を、遷移金属を含む系に拡張するため、第一遷移金属のためのパラメーターをすでに決定した。これらのパラメーターは、本研究項目 D-1を含む複数の研究項目で使用されている。最近、パラメーターを Li-(Li, H, C, N, O)、Fe-(Si, P, S)系に拡張した。Li-(Li, H, C, N, O)パラメーターは、グラフェン分子と Li 及び Li+の相互作用系に応用されている。

また、本研究と平行して行われていた DFT 法のプログラムを Gaussian に導入する作業が完成し、Gaussian09 として公開された。そのテストに引き続き協力するとともに、ONIOM(QM:QM)において、低位の量子化学法としての DFTB 法の信頼性の検討も行った[22]。

分子のポテンシャル面の特性点、例えば平衡構造や遷移状態を推定構造から最適化することが一般的だが、この方法では見落としが起る可能性がある。最近前田らは anharmonic downward distortion following (ADDF)を用いて見落としなくこれら特性点を見つける Global Reaction Route Mapping (GRRM)法を開発した。H21 年度に前田が本チームに加わったのを機に、この方法を二つのポテンシャル面の間の交差点の最低エネルギー点(MSX; 円錐交差点(conical intersection)を含む)を求めるように拡張し、さらにこの方法を derivative coupling vector をあらわに計算せず、branching plane のアップデート法を用いてより効率よく MSX を決めるように改良した[20]。さらに、この方法をアセトン、メチルエチルケトンなどいくつかの光化学反応機構の解明に応用した[6, 17]。また GRRM 法が複雑分子にも使えるように ONIOM 法における最適化に使われる micro-iteration と組み合わせる方法を開発し、実用化した。

ポテンシャル面検索の新しい展開として、2個またはそれ以上の数の分子が反応するような反応系  $A + B (+C \cdots) \rightarrow X$  に対しても遷移状態や中間体が容易に求められるように、ポテンシャル面に人工的な相互引力



を加える artificial force-induced reaction (AFIR) 法を開発した(図1)[16]。この方法を、3分子反応として教科書に載っている Passerini 反応 応用し、この反応は実は四つの分子が関与した4分子反応であることを見出した[3]。現在、さらに多くの他成分反応の真の機構の解明への応用が進行中である。

#### A-2 多層 ONIOM 法への周期性境界条件の導入

多層 ONIOM 法への周期性境界条件の導入の第一歩として、周期性境界条件量子化学計算が可能な DFTB ならびに VASP と ONIOM 計算の可能な Gaussian を組み合わせて使う試みを開始し、ONIOM(QM:QM)結合プログラムは正しく作動するようになった。また 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する研究を進めている。

#### A-3 多層 ONIOM 法の信頼性の検証

ONIOM(QM:MM)法においては、普通 MM 部分は分極しないので QM 部分の分極が過大評価される可能性がある。巨大分子の分極の記述を容易にするため、MM 部分の一部を近似的量子化学計算で取り扱う3層 ONIOM(QM:QM:MM)がある。この方法の信頼性を系統的に比較検証し、低位の量子化学法を用いた中間層が巨大分子の分極を有効に記述することを確認するとともに、この方法の蛋白内における反応への応用研究を開始した[22]。さらに、他の研究者によって複雑分子系の計算のために既に開発されていた Fragment Molecular Orbital (FMO)法の考え方を ONIOM 法の中に取り入れる新しい近似法を考案し、そのためのプログラムの試作版が完成したので、簡単な系に対して信頼性の検証を実施した。また、励起状態に対して ONIOM 法を応用する際の電子状態理論、モデルの組み方などの条件について信頼性の検討を終わり、生体分子系の励起状態における化学反応への応用に利用して、研究が進行中である。

### B 複合分子理論に基づく動力的シミュレーション手法の開発

#### B-1 多時間スケールシミュレーション法の開発

直接量子化学計算に基づく分子動力学シミュレーションは分子力場法に基づく分子動力学シミュレーションに比べ DFTB で $10^3$ 、DFT で $10^6$ 倍余分に時間がかかるため、複雑分子系への適用に困難が伴う。我々は多時間スケールシミュレーションを実行する前提として、直接量子化学計算分子動力学シミュレーション計算を高速化することが必要であると考え、新しい方法論の開発をエモリー大学のグループと協力して推進し、Liouville-von Neumann (LvN) 法に基づいて電子密度行列を時間発展させる方法を開発した。現在、本計算の効率を上げるため、graphic processor unit (GPU) による高速化を、アメリカオークリッジ国立研究所のグループと共同で開発中である。

#### 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

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する方法のプログラムならびに自由エネルギー勾配法のプロプログラムを開発して、研究項目 E の研究に利用した[2]。

また、生体複雑分子系の光化学反応のダイナミックスの研究のため、ONIOM 法によるポテンシヤ

ル面を on-the-fly に計算しながら動力学運動方程式を解くプログラムを開発し、種々のテスト計算を実行した。このプログラムは、研究項目 E-4 の研究に利用された。

### 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

溶液内や生体内反応を記述するためには、自由エネルギー面上でのダイナミクスを取り扱う必要がある。そこで、溶媒やタンパク場の影響を静電場で表現し、線形応答自由エネルギーを定義し、その上での量子ダイナミクスと状態間遷移を取り扱う方法の開発を行い、溶液内でのフェノール-アミン複合体におけるプロトン移動とカップルした電子移動反応に適用した[29]。

## C RISM-SCF 法、分極力場の新展開

### C-1 RISM-SCF 法の精密化:RISM-SCF と線形応答の結合による非平衡溶媒和の記述法の開発

溶液内での化学反応過程を考察する場合、非平衡溶媒和状態を取り扱う必要がある。そこで線形応答自由エネルギー (LRFE) の考え方に基づいて非平衡自由エネルギー関数を定義し、変分法を適用することにより平衡溶媒和における自由エネルギーを求めることが可能となる。この方法をメタノール溶媒中でのプロトン化されたシッフ塩基に対して適用し、有効性の確認を行った[27]。また、溶液中のクマリン-151 の吸収及び蛍光スペクトルの分子起源の同定を行った[28]。

### C-2 RISM-SCF 法と ONIOM 法との融合

ONIOM 法と 3 次元 RISM-SCF 法との融合に向けて、高次の多極子展開を考慮した静電ポテンシャルフィッティングの実用的な計算法の開発を行っている。

### C-3 電子相関を含んだ RISM-SCF 法の開発

励起状態や静的電子相関が重要な系に適用するため、CASSCF 法に基づく CASPT2 法および MSPT2 に RISM-SCF 法を拡張し、その自由エネルギー勾配を解析的に計算する方法を開発した[27]。

### C-4 分極力場法の開発

MP2 法に基づく charge response kernel (CRK) モデルを用いてタンパクに対する分極可能力場の開発を行い、Met-Enkephaline の折りたたみの自由エネルギープロファイルを計算した。

## D 複合分子理論によるナノシステム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。

### D-1 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラーレン等の生成のダイナミクスシミュレーション

#### (1) 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

DFTB QM/MD 法を用いた分子動力学計算により、遷移金属クラスター上でカーボンナノチューブ(CNT)の生長を、すでに世界ではじめて計算機上で実現した。昨年度に引き続き、本年度もこの分野の研究を強力に推進した。まず、Ni<sub>38</sub> 上での SWNT の生長を Fe<sub>38</sub> のそれと比較し[21]、また、C<sub>40</sub>-Fe<sub>55</sub> と C<sub>40</sub>-Ni<sub>55</sub> に対し SWNT 生成の過程を詳細に比較した[18]。これらの研究をさらに発

展させ、SWNT の nucleation は、1.金属カーバイトから炭素の析出、2.表面/表面下カーバイト種の生成、3.金属触媒にサポートされた nascent sp<sup>2</sup> 炭素構造の生成の3段階からなることを示し、鉄とニッケルではこの過程に大きな違いがあることを見出した(図2)[11]。また、生長全体については、極めて速く比較的ランダムな(欠陥を沢山作る)炭素挿入成長過程とゆっくりとした欠陥の治癒過程があることを見出した[12]。

現在、(m, n)-キラリティ特定の SWNT 生長機構の DFTB/MD シミュレーションが進行中である。

(2)触媒を伴わない Si, SiC, SiO<sub>2</sub> 表面からのカーボンナノチューブの生長機構

最近金属触媒を伴わない Si, SiC, SiO<sub>2</sub> 表面からのカーボンナノチューブの生長が大きな話題になっている。我々は、既に Si 表面に置いたグラフェンシートを熱することによりカーボンナノチューブが生長することを見出しているが、本年度は、Si, SiC, SiO<sub>2</sub> 表面に炭素フィードを入射することにより、炭素クラスターの nucleation が起こりうることを、DFTB/MD 法を用いたシミュレーションによってあきらかにした。

まず、SiO<sub>2</sub> ナノ粒子表面における CH<sub>4</sub> による CVD(chemical vapor deposition)過程のシミュレーションを行った。CH<sub>x</sub>(x=0-4)種をナノ SiO<sub>2</sub> 粒子に照射したときに得られる気相種は主に CO 分子である。このときナノ粒子表面で SiO<sub>2</sub> の還元が起き、炭素密度が高い時にはつづいて SWNT の nucleation が起る。このとき、還元 SiO<sub>2</sub> 粒子は固体状態のまま(図3)、反応機構は VSS (vapor-solid-solid) 機構と呼ばれるべきである。これは、遷移金属触媒による SWNT の生長には液体状態の金属が寄与するとされているいわゆる VLS 機構と大きな対比をなすものである[17]。

さらに、Si ナノクラスター上での SWNT 生長のシミュレーションもすでに実施し、現在結果を解析中である。

(3) 巨大フラレンのアニーリング過程に対する He, Ar バッファーガスのあらわな影響を DFTB/MM-MD 法を用いて計算し、熱浴を用いたアニーリング計算結果と比較した。

(4) 経験的反応性力場 ReaxFF/MD を用いて、ベンゼン燃焼法によるフラレン生成反応の機構を研究し、半経験的量子化学法 DFTB/MD による結果と比較した。

(5) グラフェンシートからフラレン籠生成の DFTB/MD シミュレーション(進行中)。

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ックスシミュレーション

(1) ポリ芳香族炭化水素(PAH)の生成機構の QM/MD シミュレーション

ベンゼンの燃焼による PAH 生成の機構を明らかにするため DFTB/MD シミュレーションを行った。H/C 原子比を 0.8 から 0.2 迄変更して、燃焼の進行状況を記述した。H/C=0.8 では短いポリアセ

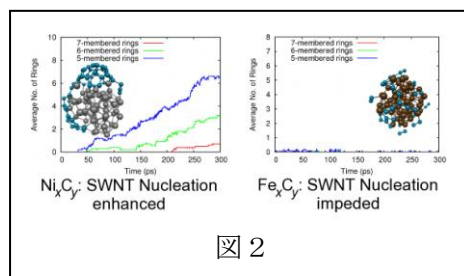


図 2

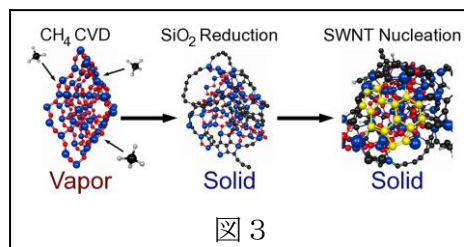


図 3

チレンが主に生成し、PAHはほとんど生成しなかった。より低いH/C比ではより長いポリアセチレンチェーンとチェーンのもつれによる5、6員環の生成が見つかった。H/C比0.2 および0.4ではペリ縮合 PAH の生成が見られた[19]。さらに、計算条件を変え、より現実的と考えられる水素原子除去モデルに対する計算が進行中である。

#### (2) C60-C60衝突による環融合反応の QM/MD シミュレーション

DFTB/MDを用いて、C60分子間の衝突の際におこる諸反応(融合、分解、異性化等)の反応機構を衝突エネルギーの関数として明らかにするとともに、過程における分子運動の動力学について論じた[13]。

#### (3) 複雑なキラルシリコンナノワイヤーの原子構造と安定化エネルギーの DFT 研究

結晶<110>切片5個ないし6個からなる新しい5ないし6員環キラルシリコンナノワイヤーの構造を提案し、その原子構造および安定化エネルギーを DFT 法で計算するとともに、キラリティの起源についても論じた[14]。

### D-3 ナノバイオロジー系のシミュレーション

この項目は昨年までのカーボンナノチューブのナノバイオロジーへの応用のダイナミクスシミュレーションというタイトルが拡張され、ナノバイオロジー系のシミュレーションとなったもので、新しいナノバイオ系のシミュレーションを開始した。

(1) フェリチン蛋白内でのパラジウム錯体によるアセチレンの重合反応機構の理論計算による研究を行った。この系は有機金属化合物による触媒反応を蛋白場の中で行わせてより高い選択性を得ようとする実験結果を理論研究により明らかにしようという新しい試みである。まず、蛋白場が無い場合の反応機構を理論計算によりほぼ明らかにした。ONIOM 法により蛋白場をあらわに考慮する計算も終了し、現在結果の解析中である。

(2) 光駆動生物分子モーターの反応機構の理論研究のための第一歩として、立体的に制御された”固い”スチベンの光異性化反応の機構を TD-DFT 法および CASSCF 法で明らかにするシミュレーションをほぼ終了し、現在結果をまとめ中である。

## E 複合分子理論による生命分子系のシミュレーション

### E-1 酵素反応の遷移状態理論と速度論の構築

これまで RISM-SCF 法に対して定式化されてきた線形応答自由エネルギー法をタンパク質場など不均一な場での反応を取り扱うため一般の QM/MM 法に拡張を行った。今回、線形応答自由エネルギーに基づく QM/MM 法を用いて chalcone 異性化酵素の反応経路を求めた。また、得られた複数の可能な反応経路間の自由エネルギー差を、分子動力学計算により見積もることにより、反応経路の同定を行った[31]。

### 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

(1) ミオグロビン中のリガンド CO 分子の移動過程におけるタンパク質動力学の役割を、MD 計算及び線形応答理論を用いて明らかにした。メタダイナミクス計算によって得られた CO 分子の分布、及び MD 計算によって得られる分散-共分散行列から、CO 分子が移動する際のチャンネル

開閉に関わるタンパク質の動きを、線形応答理論を用いて明らかにした。また、Mori-Zwanzig 射影法により、得られたタンパク質の動きを一般化 Langevin 方程式で表すことにより、その動力学的な特徴を明らかにした[33]。

(2)  $\alpha$ -アミラーゼのホモログ間における酵素活性の至適温度の違いをもたらす分子機構を明らかにするために、リガンド結合におけるタンパク質のエントロピー変化を、分子動力学計算により考察した。この際、エントロピー変化を残基ごとの寄与の分割する新規の方法論を提案し、タンパク質構造に基づくより詳細な議論を行った[34]。また、その酵素反応における熱揺らぎの効果を適切に考慮するために、reweighting 法を用いた平均場自由エネルギー QM/MM 法を開発した。

(3) Isopenicillin N synthase (IPNS)の構造と反応に対するタンパク内における反応の自由エネルギーをB-2で開発した方法を用いてONIOM(QM:MM)で計算し、MM部分の自由エネルギーへの寄与を構造効果と統計効果に分けて解釈した[2]。

### E-3 金属酵素反応の反応機構の解明

#### (1) Hydroxyethylphosphonate dioxygenase (HEPD)

HEPD は酸素分子を使い 2-hydroxyethylphosphonate から hydroxymethylphosphonate と蟻酸を生成する単核鉄非ヘム酵素である。本酵素の触媒反応機構を、DFT 法を用いて研究した。反応は、鉄スーパーオキシド( $\text{Fe(III)-OO}\cdot$ )中間体による2-HEPのC2位置からのH引き抜き反応に始まり、ヒドロパーオキシ化あるいはヒドロキシ化のいずれかの径路をへて進行するが、前者の方がエネルギー的に有利である。全反応過程において高原子価フェリル中間体は不必要で、フェリックスーパーオキシドあるいはフェリックスーパーオキシド中間体(図4)のみが必要とされる[5]。

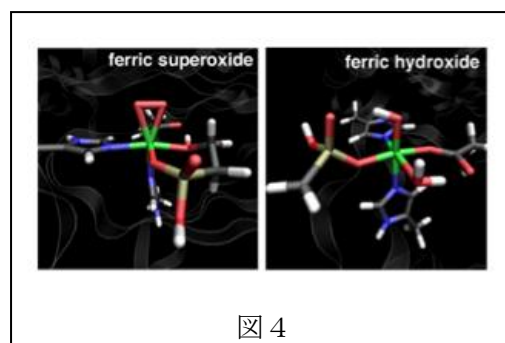


図 4

#### (2) 非ヘム鉄(II)錯体と $\text{H}_2\text{O}_2$ からのオキシ鉄(IV)の生成

最近 TMC (1, 4, 8, 11-tetramethyl- 1, 4, 8, 11-tetraazacyclo-tetradecane)鉄(II)錯体と等量の  $\text{H}_2\text{O}_2$  から、フェントンの過程を通じて、オキシ鉄(IV)種が生成することが示された。この過程の理解のため DFT 計算を行った。この過程は、(1)  $\text{H}_2\text{O}_2$  の  $\text{Fe(II)}$  への配位と(2)  $\text{O-O}$  の等極的解離と proton-coupled electron transfer (PCET)から成り立っていることが見出された。後者の組み合わせによって、律速である  $\text{O-O}$  解離は実質的には異極的であると言える。2, 6-lutidine は酸塩基触媒として重要な働きをし、二つの重要な反応障壁を低下させることに寄与している。

#### (3) Soybean lipoxygenase-1 (SLO-1)の ferrous 静止状態に関して理論解析

この状態では、五つの配位子を持つ  $\text{Fe(II)}$  中心の上に、単に水分子が一つ配位しているだけのはずだが、奇妙なことに、CD スペクトル解析は、異なる二状態の共存を示唆した。ONIOM(DFT:MM)計算により、Conf-AとConf-B(図5a)の二つが、別々の中間体として存在していることが見出した。これらのコンフォメーションの違いは、基本的には配位子の水の  $\text{O-H}$  結合の向きだけである。しかしこの微妙な違いが、配位構造の大きな変化をもたらすことがわかった。すなわち、



Conf-A では鉄と Asn694 の酸素の距離 ( $r(\text{Fe}-\text{O}_{694})$ ) が  $2.39 \text{ \AA}$  と比較的短いものに対して、Conf-B では  $3.46 \text{ \AA}$  と顕著に長い。Conf-B の  $r(\text{Fe}-\text{O}_{694})$  が長いのは、水配位子が Asn694 の酸素と水素結合を形成し、それに有利な結合角を取るためである。理論的に得られたこれらの二状態に関して、CD スペクトルを求めてみたところ(図5b)、実験的に得られた二種類のスペクトルと特徴が非常によく一致した。この結果から、SLO-1 の二状態の正体はこの Conf-A と Conf-B に対応していると結論した。SLO-1 の ferrous 状態の X 線結晶構造は、CD スペクトルとは違って一つの状態の座標しか報告されて

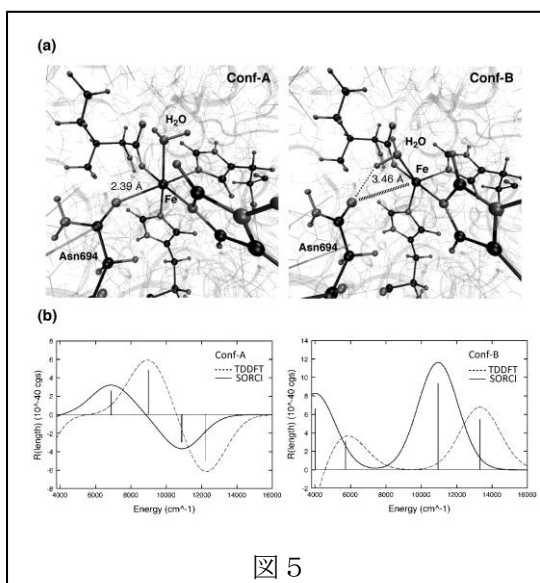


図 5

おらず、その  $r(\text{Fe}-\text{O}_{694})$  値は  $2.87 \text{ \AA}$  である。この実験値は、Conf-A の値とも Conf-B の値ともあまり近くないが、それらの平均である  $2.93 \text{ \AA}$  とはよく一致する。したがって、我々は結晶構造も2状態の共存を反映していると提案した[23]。

(4) Methyltransferase 酵素による Homocysteine (Hcy) の活性化の反応機構の ONIOM 法による解明を行い、論文を投稿中である。

(5) Indoleamine 2, 3-Dioxygenase (IDO) and Tryptophan 2, 3-Dioxygenase (TDO) の反応機構

活性化部位モデル DFT 計算に基づき、ヘムにお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付加を含む新機構をすでに提案したが、酵素の影響を考慮に入れた ONIOM(QM:MM) 計算を実施し、活性化部位モデルによる結論がほぼ保たれること、中間体がモデルの場合のジオキサテンから蛋白を考慮した場合にはエポキシに変わることなどを明らかにした[15]。

#### E-4 励起状態の関与した生体物質の反応機構の解明

(1) 蛍光性蛋白 Kaede の光変換機構

蛍光性蛋白 Kaede は特殊なペプチド結合の光誘起解離によって発光が緑から赤への変換をすることが知られている。この変換の三つの可能な経路 (E1, E1cb, E2) をそれぞれ ONIOM(QM:MM) 法で計算した。その結果、実験家により提唱された E2 経路 (b 脱離) の可能性はなく、E1 経路 (ペプチド解離とそれに続く脱プロトン化) あるいは E1bc 経路 (脱プロトン化とそれに続く脱ペプチド解離) が可能であることが示された。この結果をまとめた論文を発表した[8]。

(2) 可逆的光スイッチ蛍光性蛋白 Dronpa の反応発光機構

天然物から蛋白工学的に作られた緑色蛍光蛋白 (GFP) 類似蛋白 Dronpa は、光により明状態と暗状態の間を可逆的に変換する。この反応に拘る中間体の構造とエネルギーを明らかにするため、昨年度、クロモフォアの種々の可能な異性体の構造と吸収、発光スペクトルを高精度 ab initio 計算と ONIOM 法で求め、明状態と暗状態の構造を同定し本年度発表した[26]。本年度は、

さらに光異性化反応と発光クエンチングの機構を明らかにするため、遷移状態、円錐交差点などの構造を決定し、さらに、ONIOM を使った MD(ONIOM QM/MM MD)計算により反応の初期過程を解析し、気相中、水溶液中および蛋白中(図6)での反応動力学の違いを明らかにした。さらに、wild type と mutant との、反応動力学の違いも解明し、論文を発表した[7]。

### (3) 生体色素ロドプシンのスペクトル調節機構の解明

本研究は、エモリー大学の研究グループとの共同で行われた。生体色素ロドプシンは昆虫から人間まで多くの動物の視覚に関与する蛋白であり、同一の発色団レチナールが動物の種類によるタンパク質の違いにより赤から青まで異なる周波数領域に吸収帯を持つ。このスペクトル調整機構を明らかにするため、脊椎動物である牛、人間、ネズミのロドプシンおよびその変異種について、ONIOM 計算を行い、レチナールがプロトン化されているか否かが最も重要な因子であることなど、その起源を既に昨年度明らかにした。本年度は、脊椎動物の各種の ancestral ロドプシンについて同様な計算を行って、生物進化に伴いスペクトル調整機構がどのように変化するかを明らかにした。又最近詳細な結晶構造解析の行われたイカのロドプシンのスペクトル調整機構について、Glu180 が主対イオンの役割を果たしていることを発見し、基本的には脊椎動物と非脊椎動物でスペクトル調整機構は互いに類似していることを示した[25, 1]。さらに、種々の変異種についてのスペクトルの予測を行い、調整機構の本質に迫りつつある[24]。さらに、牛およびイカレチナールのデヒドロおよびジヒドリド変成種についてスペクトルの予測を行った[10]。

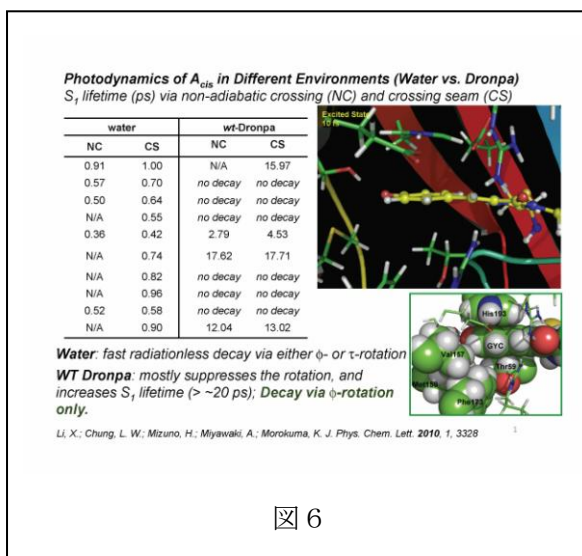


図 6

## F 複合分子理論による溶液系ダイナミックスのシミュレーション

### F-1 溶液内動的過程の半古典動力学シミュレーション

溶液内での proton-coupled electron transfer 反応の機構とダイナミッ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[31]。この方法を溶液内でのフェノール-アミン錯体[29]及びユビキノールとトコフェノール間の反応に適用し、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。

### F-2 溶液内自由エネルギー交差の探索とダイナミックスの解明

MSPT 法による状態間カップリング要素の解析的計算法に基づき、励起状態で重要な役割を果たす動的電子相関を考慮に入れた溶液内自由エネルギーにおける交差点を探索する方法を用いて、溶液内でのプロトン化シッフ塩基の円錐交差点を求め、動的電子相関の重要性を明らかにし

た[27]。

### 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

RISM-MP2 法を用いて、エチルエーテルおよび THF 中でのリチウムカプレート平衡について調べ、平衡の様式が溶媒に大きく依存することを見いだした。この結果を用いて、多核金属錯体の溶媒和と平衡の動的関係を調べる準備を行っている。

## § 4. 成果発表等

### ● 論文詳細情報

1. S. Sekharan and K. Morokuma, QM/MM Study of the Structure, Energy Storage and Origin of the Bathochromic Shift in Vertebrate and Invertebrate Bathorhodopsins. *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 4734-4737 (2011). DOI: 10.1021/ja200322w
2. T. Kawatsu, M. Lundberg and K. Morokuma. Protein Free Energy Corrections in ONIOM QM:MM Modeling: A Case Study for Isopenicillin N Synthase (IPNS) *J. Chem. Theo. Comp.* 7, 390-401 (2011). DOI: 10.1021/ct1005592
3. S. Maeda, S. Komagawa, M. Uchiyama, and K. Morokuma. Finding Reaction Pathways for Multicomponent Reactions: The Passerini Reaction Is a Four-Component Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* 50, 644-649 (2011). DOI: 10.1002/anie.201005336
4. A. J. Page, K. R. S. Chandrakumar, S. Irle, and K. Morokuma, SWNT Nucleation from Carbon-Coated SiO<sub>2</sub> Nanoparticles via a Vapor-Solid-Solid Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* 133, 621-628 (2011). DOI: 10.1021/ja109018h
5. H. Hirao and K. Morokuma, Ferric Superoxide and Ferric Hydroxide Are Used in the Catalytic Mechanism of Hydroxyethylphosphonate Dioxygenase (HEPD): A Density Functional Theory Investigation, *J. Am. Chem. Soc.* 132, 17901-17909 (2010). DOI: 10.1021/ja108174d
6. R. Nádásdi, G. L. Zügner, M. Farkas, S. Dóbe, S. Maeda, and K. Morokuma, Photochemistry of Methyl Ethyl Ketone: Quantum Yields and S<sub>1</sub>/S<sub>0</sub>-Diradical Mechanism of Photodissociation, *Phys. Chem. Phys.* 11, 3883-3895 (2010). DOI: 10.1002/cphc.201000522
7. X. Li, L. W. Chung, A. Miyawaki and K. Morokuma, Primary Events of Photodynamics in Reversibly Photoswitching Fluorescent Protein Dronpa, *J. Phys. Chem. Lett.* 114, 3328-3333 (2010). DOI: 10.1021/jz101419p
8. X. Li, L.W. Chung, A. Miyawaki, and K. Morokuma, Competitive Mechanistic Pathways for Green-to-Red Photoconversion in the Fluorescent Protein Kaede: A

- Computational Study, *J. Phys. Chem. B*, 114, 16666-16675 (2010). DOI: 10.1021/jp1101779
9. K. Nozaki, S. Kusumoto, S. Noda, T. Kochi, L. W. Chung, and K. Morokuma, Why Did Incorporation of Acrylonitrile to a Linear Polyethylene Become Possible? Comparison of Phosphine-Sulfonate Ligand with Diphosphine and Imine-Phenolate Ligands in the Pd-Catalyzed Ethylene/Acrylonitrile Copolymerization; *J. Am. Chem. Soc.* 132, 16030-16042 (2010). DOI: 10.1021/ja104837h
  10. S. Sekharan, A. Altun, and K. Morokuma, Retinal QM/MM Study of Dehydro and Dihydro  $\beta$ -Ionone Retinal Analogues in Squid and Bovine Rhodopsins: Implications for Vision in Salamander Rhodopsin, *J. Am. Chem. Soc.* 132, 15856-15859 (2010), DOI: 10.1021/ja105050p
  11. A. J. Page, H. Yamane, Y. Ohta, S. Irle, and K. Morokuma, QM/MD Simulation of SWNT Nucleation from Transition-Metal Carbide Nanoparticles, *J. Am. Chem. Soc.* 132, 15699–15707 (2010). doi: 10.1021/ja106264q
  12. A. J. Page, Y. Ohta, S. Irle and K. Morokuma, Mechanisms of Single-Walled Carbon Nanotube Nucleation, Growth and Healing Determined Using QM/MD Methods, *Acc. Chem. Res.* 43, 1375-1385 (2010). DOI: 10.1021/ar100064g
  13. J. Jakowski, S. Irle and K. Morokuma, Collision-induced fusion of two C60 fullerenes: quantum chemical molecular dynamics simulations, *Phys. Rev. B* 82, 125443/1-8 (2010). DOI: 10.1103/PhysRevB.82.125443
  14. P. V. Avramov, S. Minami, S. Irle, L. A. Chernozatonskii, and K. Morokuma. Atomic Structure and Energetic Stability of Complex Chiral Silicon Nanowires, *J. Phys. Chem. C*, 114, 16692-14696 (2010). DOI: 10.1021/jp1016399
  15. L. W. Chung, X. Li, H. Sugimoto, Y. Shiro, and K. Morokuma, ONIOM Study on a Missing Piece in Our Understanding of Heme Chemistry: Bacterial Tryptophan 2,3-Dioxygenase with Dual Oxidants. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 11993-12005 (2010). doi: 10.1021/ja103530v
  16. S. Maeda and K. Morokuma, Communications: A Systematic Method for Locating Transition Structures of  $A + B \rightarrow X$  Type Reactions, *J. Chem. Phys.* 124, 241102/1-4 (2010). doi:10.1063/1.3457903
  17. S. Maeda, K. Ohno, and K. Morokuma, A Theoretical Study on the Photodissociation of Acetone: An Insight into the Slow Intersystem Crossing and Exploration of Nonadiabatic Pathways to the Ground State, *J. Phys. Chem. Lett.* 1, 1841-1845 (2010). DOI: 10.1021/jz100551y
  18. A. J. Page, S. Minami, Y. Ohta, S. Irle and K. Morokuma, Comparison of Single-Walled Carbon Nanotube Growth from Fe and Ni Nanoparticles using

- quantum chemical molecular dynamics methods, *Carbon*, 48, 3014-3026 (2010). doi:10.1016/j.carbon.2010.04.001
19. B. Saha, S. Irle and K. Morokuma, Formation mechanism of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in the benzene flame: Density functional tight binding molecular dynamics simulations, *J. Chem. Phys.* 132, 224303/1-11 (2010) DOI: 10.1063/1.3447895
  20. S. Maeda, K. Ohno, and K. Morokuma, Updated Branching Plane for Finding Conical Intersections without Derivative Coupling Vectors. *J. Chem. Theo. Comp.* 6, 1538–1545 (2010). DOI: 10.1021/ct1000268.
  21. A. J. Page, S. Irle, and K. Morokuma, Polyene Chain Growth and Ring Collapse Drives Ni-Catalyzed SWNT Growth: A QM/MD Investigation, *J. Phys. Chem. C* 114, 8206–8211 (2010). DOI: 10.1021/jp100790e
  22. M. Lundberg, Y. Sasakura, G. Zheng and K. Morokuma, Case Studies of ONIOM(DFT:DFTB) and ONIOM(DFT:DFTB:MM) for Enzymes and Enzyme Mimics, *J. Chem. Theo. Comp.* 6, 1413-1427 (2010). DOI: 10.1021/ct100029p
  23. H. Hirao and K. Morokuma, What is the Real Character of Ferrous Soybean Lipoxygenase-1? A New Two-Conformation Model Based on Combined ONIOM(DFT:MM) and Multireference Configuration Interaction Characterization, *J. Phys. Chem. Lett.* 1, 901-906 (2010). DOI: 10.1021/jz1001456
  24. S. Sekharan and K. Morokuma, Drawing the Retinal Out of its Comfort Zone: An ONIOM(QM:MM) Study of Mutant Squid Rhodopsin, *J. Phys. Chem. Lett.* 1, 668-672 (2010). DOI: 10.1021/jz100026k
  25. S. Sekharan, A. Altun, and K. Morokuma, Photochemistry of Visual Pigment in a G<sub>q</sub>-coupled GPCR—Insights from Structural and Spectral Tuning Studies on Squid Rhodopsin, *Chem. Eur. J.* 16, 1744-1749 (2010). DOI: 10.1002/chem.200903194
  26. X. Li, L. W. Chung, H. Mizuno, A. Miyawaki and K. Morokuma, A Theoretical Study on the Natures of the On- and Off-States of Reversibly Photoswitching Fluorescent Protein Dronpa: Absorption, Emission, Protonation and Raman, *J. Phys. Chem. B*, 114, 1114-1126 (2010). DOI: 10.1021/jp909947c
  27. Toshifumi Mori, Katsuhiko Nakano, and Shigeki Kato, Conical intersections of free energy surfaces in solution: Effect of electron correlation on a protonated Schiff base in methanol solution. *J. Chem. Phys.* 133, 064107 (2010). DOI: 10.1063/1.3472033
  28. Shinji Aono, Noriyuki Minezawa, and Shigeki Kato, Electronic spectra of coumarin-151 in polar solvents: Linear response free energy approach. *Chem. Phys. Lett.* 492, 193-197 (2010). DOI: 10.1016/j.cplett.2010.04.045

29. Shinji Aono and Shigeki Kato, Proton Transfer in Phenol-Amine Complexes: Phenol Electronic Effects on Free Energy Profile in Solution, *J. Compt. Chem.* 31, 2924-2931 (2010). DOI: 10.1002/jcc.21588
30. Yusuke Ogihara, Takeshi Yamamoto, and Shigeki Kato, Quantum mechanical reaction probability of triplet ketene at the second-order multireference perturbation level of theory. *J. Phys. Chem. A* 114, 9981-9990 (2010). DOI: 10.1021/jp104089m
31. Kim F. Wong, Jason L. Sonnenberg, Francesco Paesani, Takeshi Yamamoto, Jiri Vanicek, Wei Zhang, H. Bernhard Schlegel, David A. Case, Thomas E. Cheatham, III, William H. Miller, and Gregory A. Voth, Proton transfer studied using a combined ab initio reactive potential energy surface with quantum path integral methodology. *J. Chem. Theory Comput.* 6, 2566-2580 (2010). DOI: 10.1021/ct900579k
32. Takeshi Yamamoto, Preferred dissociative mechanism of phosphate monoester hydrolysis in low dielectric environments. *Chem. Phys. Lett.* 500, 263-266 (2010). DOI: 10.1016/j.cplett.2010.10.014
33. Yasutaka Nishihara, Shigeki Kato, and Shigehiko Hayashi, Protein collective motions coupled to ligand migration in myoglobin. *Biophys J.* 98, 1649-1657 (2010). DOI: 10.1016/j.bpj.2009.12.4318
34. Takahiro Kosugi and Shigehiko Hayashi, Local entropy difference upon a substrate binding of a psychrophilic  $\alpha$ -amylase and a mesophilic homologue. *Chem. Phys. Lett.* 501, 517-522 (2011). DOI:10.1016/j.cplett.2010.11.059