

「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・准教授

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

生体内での化学反応や励起状態の動力学や物性研究を高精度で行うための基礎研究とプログラム実装を行い、量子化学、生物物理、実験の分野横断的な研究を可能にすることを目標とする。平成19年度は QM/MM 分子動力学法に必要な分子力場モジュールを実装すると共に、QM/QM 階層法や相対論的手法の波動関数研究の理論開発を重点的に行った。又、従来に引き続き NMR 化学シフトや光受容タンパクなどで必要なデータの蓄積を計算化学的と実験的な立場から行った。これらは次年度以降、階層的量子化学プログラム GELLAN を用いた応用研究へと繋がられる。

2. 研究実施内容

(文中にある参照番号は 4. (1)に対応する)

プロジェクト研究の基幹研究項目である、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 項目に関する実施内容を以下に示す。

【1】 基礎スケーリング研究

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。

大規模 MP2 計算にはエネルギー分母の積分表現を離散化した Laplace MP2 法が用いられるが、名大情報科学グループは、効率的な離散化表現が得られるミニマックス近似を開発した。従来の数値積分法に比べて、2倍から5倍程度の高速化が得られることを示した。

又、同グループは、一般化混成軌道(GHO)法の開発を行ってきたが[13]、今年度は慶北大グ

グループと協力して、内部座標を用いた構造最適化法へと発展させた。更に、理研グループと協力して、Tinker ベースでの QM/MM 分子動力学法を可能とした。

【2】 新規波動関数研究

名大情報科学グループとNTNUグループは、CCSD-MP2ハイブリッド法の試験的な開発を行い、ファンデルワールス相互作用について良好な計算結果を得ることに成功した。又、高精度計算のF12法の開発も進めた[10,11, in press 2]。

九大グループは、非相対論的なGMC-QDPTだけでなく、4成分相対論的GMC-QDPTの定式化と、その高速アルゴリズムを非相対論の場合と同様に行い、プログラムの開発を行った。非相対論の場合と同じく、従来のダイアグラムの場合と同様に、数倍の高速化を達成した[7]。

一方、無限次Foldy-Wouthuysen(IOFW)法は、一電子系において4成分の相対論と等価であり、(原子量に関わらず均一な精度で電子状態の計算することができ、)将来、重原子を含む生体系分子の精密な計算を行なう際、重要な位置を占めると考えられている。今年度 首都大グループは、このIOFW法による、2電子相対論補正と解析的エネルギー勾配法の開発、および、その重原子・重原子を含む分子に対する応用をおこなった。最初に、IOFW法を2電子相対論補正と組み合わせ多電子系に適用し他の手法と比較した。最低次の2電子Breit-Pauli相対論補正は重原子で破綻したが[4]、一次のFW補正は超重元素まで正確なエネルギーを与えるということが明らかになった。つぎに、解析的エネルギー勾配法の開発をおこなった。重元素を含む分子の分子構造を決定し、相対論を考慮した他の手法と比較した。IOFW法による核間距離は、2次のDouglas-Kroll、相対論的有効内核ポテンシャル法によるものとは、有意に異なるものであった。これは、4成分の相対論の効果の重要性を示している。

【3】 光物性開発

九大グループは、MC-QDPT法を用いて、リンを含むハイブリッドポルフィリンの構造、電子状態、芳香族性の研究[12,15]、ポリエン、ポリアセンの励起状態、相対論が重要となる分子の精密な電子状態[5,19]、励起状態プロトン移動系[6,9]などについて、研究を行った。リンを含む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、昨年度に引き続きB吸収帯およびQ吸収帯に焦点を絞り、置換基効果を明らかにした。ポリエン、ポリアセンの励起状態については、ポリアセンがポリエンと同様共役が長くなるにつれて、2電子状態が最低励起状態になることを初めて明らかにした。また、相対論が重要となる分子の精密な電子状態については、本年度は2原子分子に焦点を絞り、実験との精密な比較を行った。

ヘム鉄を含む錯体の常磁性 ^{13}C -NMRの化学シフトは、鉄に結合する配位子や蛋白質などの生体内の環境の変化に応じて大きく変化する。この常磁性シフトは電子状態の変化に対し鋭敏であり、これらの電子状態の差に着目した解析は重要かつ興味深い。首都大グループは、これらの系の電子状態と常磁性NMRシフトの関係を明らかにするため、差分スピン密度行列法を提案し、これらの分子の常磁性シフトの解析に利用した。この方法では2つの比較したい分子の電子状態

のスピンドensity行列の差をとり、そして、その差を対角化することにより、差を表現する軌道を与える。これにより不活性な部分を消去し電子状態の変化のみに注目し解析することができる。さらに、常磁性シフト(遮蔽定数)の軌道ごとの寄与に分割し、遮蔽定数に重要な変化と直接無関係な変化を区別できる。この解析法をヘム鉄を含む蛋白質のモデル錯体である、bis-cyanide porphyrinato iron(III)、cyanide imidazole porphyrinato iron(III)等に適用し、スピンド源の変化、および、誘起されるスピンド分極の常磁性シフトに対する寄与を明らかにした[in press 1]。他にCDスペクトルなど磁気物性の計算を実施した[1,18]。

自然科学機構グループは、生体内の酵素活性中心の電子構造の特色を多核種NMRにより測定を行い、酵素の構造と機能を結びつける因子の解明と酵素機能を計測する手法を開発するため、これまで本プロジェクトで行ってきたモデル錯体の研究[7,17]を基に、生体内で重要な反応を行っているペルオキシダーゼの構造と機能に関わりを¹³C、¹⁵N NMRから研究した。ペルオキシダーゼは、機能する生物の種類や場所により3種類(クラス1, 2, 3)に分類される。それぞれクラスに属するペルオキシダーゼから代表的なものを選出して、大腸菌を使い大量発現を行った。それぞれのペルオキシダーゼは、NMR測定に十分な量を得ることができた。シアニオンを配位させ、¹³C、¹⁵N NMR測定を行った。その結果、1. ペルオキシダーゼに結合したシアニオンの¹³C NMRシグナルの化学シフトは、クラスごとに分類することができた。化学シフトの解析を行った結果、クラス1に属するペルオキシダーゼの軸配位子からの電子供与性が非常に強いことが明らかになった。これは、クラス1に属するペルオキシダーゼの非常に速い過酸化水素との反応速度と対応した。2. ペルオキシダーゼに結合したシアニオンの¹⁵N NMRシフトから、活性部位で機能するアミノ酸残基との相互作用を見ることに成功した。どのクラスのペルオキシダーゼも、ヘム鉄に配位した過酸化水素を水素結合する機能を有していること、水素結合の程度がどれも同程度であることが明らかとなった。これらの機能は、ペルオキシダーゼの機能を維持するために必須ではあるが、クラスごとの機能とは関係しないことが示された。これらの結果は、原著論文としてまとめており、さらに、得られた結果について首都大グループと議論を行い、理論計算からアプローチを検討する予定である。

【4】 応用動力学

名大物理グループは、光受容タンパク質に対する分子動力学シミュレーションによるアンサンブル生成、巨大な光受容タンパク質の励起状態計算と光物性の解析を多配置理論を用いて行うことで、研究を遂行した。これまでに、光受容タンパク質の変異体の吸収波長シフトの実験値を精密に再現することに成功した[3]。さらにレチナル蛋白質の構造モデリング[2]やシグナル伝達機構の分子論的な研究も進めている[14]。また、研究の意外な展開により大きな成果を得た[16]。フラビンを含むDNA光補修酵素は青色光を吸収して紫外線損傷を起こしたDNAを補修することが知られているが、名大物理グループではDNA光補修酵素の分子動力学シミュレーションと電子状態計算を組合せ、DNA修復機構を調べた。その結果、蛋白質中のメチオニン残基が重要な役割を果たしていることを理論的に指摘した。さらに、網羅的な遺伝子配列の比較をおこなった。その結果、

このメチオニン残基はすべての補修酵素で100%保存されていることが明らかになり、従来の「蛋白質がDNA修復に関与していない」という定説を覆す重要な結果を得た。

理研グループは、酵素内での脱リン酸化反応を調べるために、その反応中間体の立体構造が明らかになっているPSPを選び、その化学反応の計算を、GELLANを用いて行った。まずは、QM/MM計算ではなく活性中心を含むモデル系を構築し、その中での化学反応を調べた。

【5】 プログラム実装

九大グループは、これまで開発してきた多配置SCF法の定式化とアルゴリズムに基づき、高速に軌道の最適化を行う多配置SCF法のプログラムを開発し、GELLANに実装した。同様に、多配置摂動法(MC-QDPTおよびGMC-QDPT)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したプログラムをGELLANに実装した。

又、GELLANのMM部分は現状では、Ponderらによって開発されたTINKERのサブセットを用いている。そのため、分子力場パラメタに関しては、TINKERにおいて利用可能な力場がそもそも利用可能であった。しかし、そのパラメタのセットは不完全なものであり、各分子力場で提供されている蛋白質・核酸・脂質分子などの全ての生体高分子の計算を可能とするものではなかった。そこで理研グループは、まず代表的な分子力場パラメタの一つであるCHARMM力場に焦点を絞り、その力場パラメタをGELLANで利用可能にするソフトウェアを開発した。このソフトウェアでは、CHARMMプログラムによって作成される入力ファイル形式であるCRD形式とPSF形式のファイルを読み込んで、TINKERやGELLANと互換な入力ファイル形式に自動的に変換する。これにより、GELLANにおいても、CHARMM力場によって提供されている全ての生体高分子の計算が可能になった。又、名大情報科学グループのJungらと共同で、TINKERの必要なモジュールをGELLANに組み込み、GELLAN上での分子動力学計算を可能とした。

3. 研究実施体制

(1)「天能」グループ

① 研究分担グループ長:天能 精一郎(名古屋大学大学院情報科学研究科、准教授)

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)「中野」グループ

① 研究分担グループ長:中野 晴之(九州大学大学院理学研究院、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)「Henrik Koch」グループ

① 研究分担グループ長:Henrik Koch(ノルウェgian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)「波田」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

- 重原子を含む系のための相対論的手法の開発
- 生体系金属錯体の解析

(5)「倭」グループ

① 研究分担グループ長:倭 剛久(名古屋大学、准教授)

② 研究項目

- 光受容蛋白質の光エネルギー変換と光情報処理の分子論

(6)「杉田」グループ

① 研究分担グループ長:杉田 有治(独立行政法人 理化学研究所、准主任研究員)

② 研究項目

- 蛋白質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それぞれ計算する手法を開発する(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目指す。

(7)「Cheol H. Choi」グループ

- ① 研究分担グループ長: Cheol H. Choi (慶北大学、准教授)
- ② 研究項目
 - FMM 法による Fock 行列エンジンの高速化。
 - 共役勾配密度探査(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)「藤井」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 岡崎統合バイオサイエンスセンター、教授)
- ② 研究項目
 - ペルオキシダーゼの発現、精製
 - ペルオキシダーゼの ^{13}C 、 ^{15}N NMR 測定
 - 化学シフトと機能解析

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

1. 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*, 2007, **111**, 2634-2639 (2007)
2. S. Yokoyama, T. Tada, T. Yamato, “Modulation of the absorption maximum of rhodopsin by amino acids in the C-terminus”, *Photochemistry and Photobiology* **83**, 236-241 (2007).
3. T. Yamato, T. Ishikura, T. Kakitani, K. Kawaguchi, H. Watanabe, “Spectral tuning of photoactive yellow protein”, *Photochemistry and Photobiology* **83**, 323-327 (2007).
4. J. Seino and M. Hada, “Applicability of the lowest-order two-electron Breit-Pauli relativistic correction in many-electron heavy and super-heavy elements”, *J Chem. Phys. Letters* **442**, 134-139 (2007).
5. Y. Watanabe, H. Nakano, and H. Tatewaki, “Effect of removing the no-virtual-pair approximation on the correlation energy of the He isoelectronic sequence”, *J. Chem. Phys.* **126**, 174105 (2007).

6. Y. Komoto, K. Sakota, M. Nakagaki, H. Nakano, T. Shinmyozu, and H. Sekiya, "Heavy mass effect on excited-state double-proton transfer in the 7-azaindole dimer by Cl substitution", *Chem. Phys. Lett.* **441**, 176-180 (2007)
7. R. Ebisuzaki, Y. Watanabe, and H. Nakano, "Efficient implementation of relativistic and non-relativistic quasidegenerate perturbation theory with general multiconfigurational reference functions", *Chem. Phys. Lett.* **442**, 164-169 (2007).
8. Akihiro Takahashi, Takuya Kurahashi, and Hiroshi Fujii, "Activation Parameters for Cyclohexene Oxygenation by an Oxoiron(IV) Porphyrin π -Cation Radical Complex: Entropy Control of an Allylic Hydroxylation Reaction", *Inorg. Chem.* **46**, 6227-6229 (2007).
9. X. Zhang, Y. Komoto, K. Sakota, M. Nakagaki, T. Shinmyozu, S. Nanbu, H. Nakano, and H. Sekiya, "Remarkable suppression of the excited-state double-proton transfer in the 7-azaindole dimer due to substitution of the dimethylamino group studied by electronic spectroscopy in the gas phase", *Chem. Phys. Lett.* **443**, 194-198 (2007).
10. S. Ten-no, "A simple F12 geminal correction in multi-reference perturbation theory", *Chem. Phys. Lett.*, **447** 175-179 (2007).
11. D. Yamaki, H. Koch, and S. Ten-no, "Basis set limits of the second order Møller-Plesset perturbation energies of water, methane, acetylene, ethylene and benzene", *J. Chem. Phys.*, **127**, 144104 (2007)
12. Y. Matano, T. Shinokura, K. Matsumoto, H. Imahori, and H. Nakano, "Synthesis and Aggregation Behavior of meso-Sulfinylporphyrins: Evaluation of S-Chirality Effects on the Self-Organization to S-Oxo-Tethered Cofacial Porphyrin Dimers", *Chem. Asian J.* **2**, 1417-1429 (2007).
13. J. Jung, C. H. Choi, Y. Sugita, and S. Ten-no, "New implementation of a combined quantum mechanical and molecular mechanical method using modified generalized hybrid orbitals" *J. Chem. Phys.*, **127**, 204102 (2007).
14. K. Koike, K. Kawaguchi, and T. Yamato, "Stress tensor analysis of proteinquake of photoactive yellow protein", *Physical Chemistry Chemical Physics*, **10** 1400-1405 (2008).
15. Y. Matano, M. Nakashima, T. Nakabuchi, H. Imahori, S. Fujishige, and H. Nakano, "Monophosphaporphyrins: Oxidative π -Extension at the Peripherally Fused Carbocycle of the Phosphaporphyrin Ring", *Org. Lett.* **10**, 553-556 (2008)
16. Y. Miyazawa, H. Nishioka, K. Yura, T. Yamato, "Discrimination of class I CPD photolyase from blue light photoreceptors by single methionine residue", *Biophysical Journal* **94** 2194-2203 (2008)

17. Takuya Kurahashi, Akihiro Kikuchi, Takehiko Tosha, Yoshitsugu Shiro, Teizo Kitagawa and Hiroshi Fujii, "Transient Intermediates from Mn(salen) with Sterically-Hindered Mesityl Groups: Interconversion between Mn(IV)-Phenolate and Mn(III)-Phenoxy Radical as an Origin for Unique Reactivity", *Inorg. Chem.* **47**, 1674-1686 (2008).
18. Y. Honda, A. Kurihara, M. Hada, H. Nakatsuji, "Excitation and Circular Dichroism Spectra of (-)-(3aS,7aS)-2-chalcogena-trans-hydrindans (Ch=S, Se,Te): SAC and SAC-CI Calculations", *J. Comp. Chem.*, 29, 612-621, (2008).
19. H. Moriyama, Y. Watanabe, H. Nakano, and H. Tatewaki, "Electronic Structure of LaF⁺ and LaF from Frozen-Core Four-Component Relativistic Multiconfigurational Quasidegenerate Perturbation Theory", *J. Phys. Chem. A* **112**, 2683-2692 (2008).

原著論文発表 (in press)

1. D. Yamaki, M. Suzuki, and M. Hada, "Natural Orbital Analysis of Difference Density Matrix of Cyanide Fe(III) Porphyrins", *Recent Advances in Computational Sciences and Engineering*, in press.
2. J. Noga, S. Kedžuch, J. Šimunek, and S. Ten-no, "Explicitly correlated coupled cluster F12 theory with single and double excitations", *J. Chem. Phys.*, in press.