

ドデカンチオールを用いたイオン液体相からヘキサン相への
金ナノクラスター抽出における抽出時間効果

(千葉大院融合¹、日大文理²)

大西 慧¹, 畠山 義清², 加藤 淳一¹, 西川 恵子¹

Extraction Time Effect in the Extraction of Gold Nanoclusters to Hexane Phase
from the Ionic Liquid Phase using Dodecanethiol

(Chiba Univ.¹, Nihon Univ.²)

Kei Onishi¹, Yoshikiyo Hatakeyama², Jun-ichi Kato¹, Keiko Nishikawa¹

【序】イオン液体(IL)は常温において液体状態で存在する有機塩であり、難揮発性や高いイオン伝導性といった性質を持つ物質である。特に難揮発性を利用し、スパッタ法により、IL中に金ナノクラスター(AuNCs)を調製する手法が報告されている^[1]。我々は本手法により得られるAuNCsの粒径について制御条件検討を行い、粒径制御が可能であることを明らかにしてきた^[2-4]。スパッタ法は多くの利点を有する調製手法であるが、少なからず粒径に分布を持つことが課題である。この課題を解決するため、水-トルエン系においてAuNCsをサイズ選択的に抽出する報告^[5]に着目した。同様にIL中に存在するAuNCsにおいても抽出によってサイズ選別ができないかと考え、種々の粒径分布を有するIL中のAuNCsについて、1-Dodecanethiolを用いたヘキサン相への抽出実験を行った。小角X線散乱測定、UV-Vis吸収測定による情報から、AuNCsのサイズによる抽出時間依存性について報告を行う。

【実験】これまでの研究経験より、AuNCs調製に用いるILを、粘度が低いなど比較的扱いやすいILである1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborateとした。AuNCs調製はスパッタ法により行った。このとき試料温度を20,40,60,80℃と変化させることで粒径分布の異なるAuNCsを調製した。これらの試料に対し、1-Dodecanethiol 40 mMヘキサン溶液を用いて、IL中からのAuNCs抽出を試みた。今回用いたILとヘキサンは室温において二相分離する。Au-IL 3.6mlに対しヘキサン溶液 1.8 mlを加え、激しく攪拌した後、24 h毎にヘキサン相中の粒径を評価した。粒径評価は小角X線散乱(SAXS)測定によって行い、あわせてUV-Vis吸収測定も行った。

【結果と考察】攪拌後24 h程度で、ヘキサン相の着色が見られ、AuNCsのヘキサン相への移動を確認することができた。粒径の異なる2種類の試料について抽出を試みた結果をFig. 1に示す。ここから、粒径の違いにより、AuNCsの抽出速度に大きな差があることが分かる。このようにして得られた種々のサンプルについてSAXS測定を行い、球状粒子を仮定した理論散乱曲線を用いてフィッティングすることで粒径分布を導出した。抽出前のIL中、抽出後のヘキサン相における粒径分布を

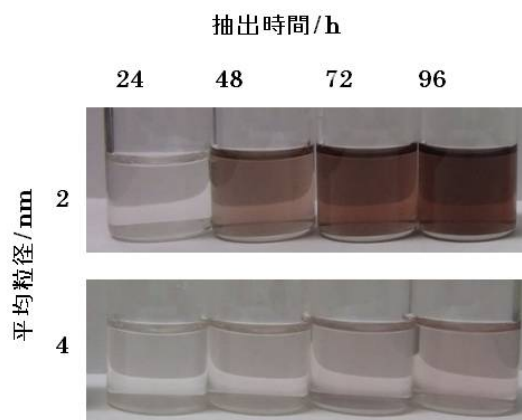


Fig. 1 抽出試料(41倍希釈)

Fig. 2 に示した。図を縦に貫く点線はイオン液体中におけるピーク位置を示している。どちらの試料においても、抽出時間 24 h での粒径分布は IL 中における粒径分布よりも小さいことが分かる。さらに抽出時間を増加させた場合の変化には、最大分布径 2 nm と 4 nm の試料に違いが現れた。最大分布径が 2 nm 試料の場合には、48 時間までは元の粒径分布より小さな AuNCs が抽出されている。しかしながら、さらに長時間抽出して得られた試料では、はじめに IL 中で示したサイズよりも大きな粒子が得られている。一方最大分布径 4 nm の試料では抽出時間が增大しても粒径分布は大きく変化しないことがわかる。Fig. 1 より濃度が增大していることが明らかであるため、この試料の場合には 3 nm 程度の AuNCs が選択的に抽出されていることが考えられる。

これらの結果から、比較的簡単な操作によって、IL 相よりヘキサン相へと AuNCs の抽出が可能であることが明らかとなった。IL の静電的な保護能により、緩やかな保護を受けていたクラスターは、より強力な保護剤である 1-Dodecanethiol に保護されることで、ヘキサン相へ移動したものと考えられる。また、サイズが増大する場合もあるものの、粒子径によりヘキサン相への移動速度が異なり、これを利用した AuNCs のサイズ選別が可能であると考えられる。以上のように水-トルエン系と同様に、IL-ヘキサン系においても、AuNCs のサイズ選択的な抽出が可能であった。講演では、UV-Vis 測定の結果や、IL 中の AuNCs サイズを変化させた場合の測定結果も加えて、その抽出時間依存性について議論する。

【参考文献】

- [1] T.Torimoto, K.Okazaki, T.Kiyama, K.Hirahara, N.Tanaka, S.Kuwabata, *Appl. Phys. Lett.*, **2006**, *89*, 243117.
- [2] Y. Hatakeyama, M. Okamoto, T. Torimoto, S. Kuwabata, K. Nishikawa, *J. Phys. Chem. C*, **2009**, *113*, 3917.
- [3] Y.Hatakeyama, S.Takahashi, K.Nishikawa, *J. Phys. Chem. C*, **2010**, *114*, 11098.
- [4] Y. Hatakeyama, K. Onishi, K. Nishikawa, *RSC Advances*, **2011**, *1*, 1815.
- [5] H. Yao, O. Momozawa, T. Hamatani, K. Kimura, *Chem. Mater.*, **2001**, *13*, 4692

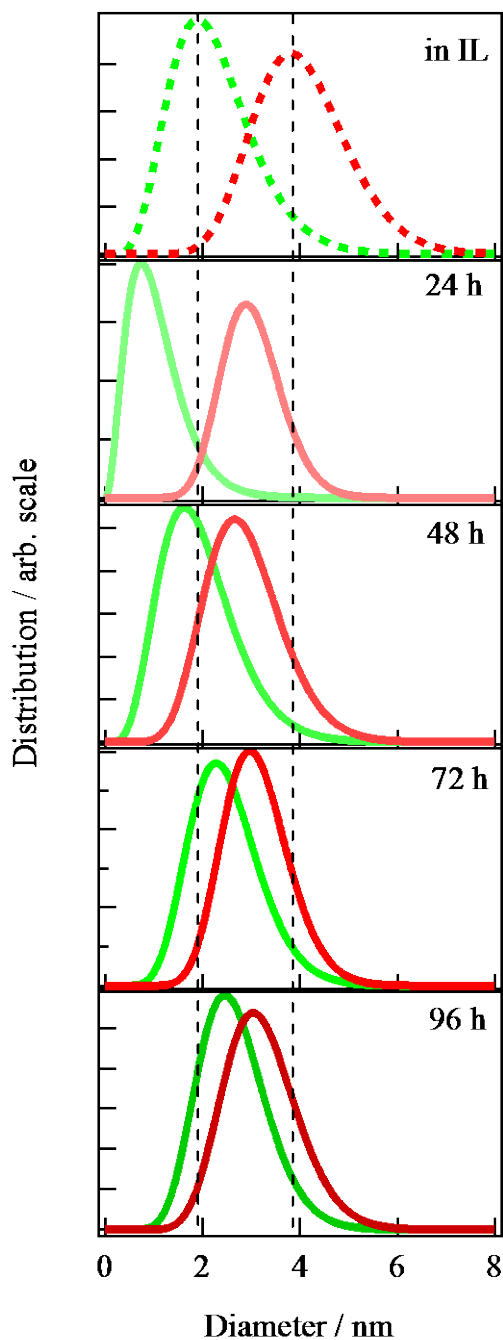


Fig.2 粒径による抽出時間依存性

4P-078

共鳴フェムト秒誘導ラマン分光による光受容蛋白 PYP の励起状態構造ダイナミクスの研究

(阪大 V B L¹, 東北大院・理²) 中村亮介¹, 濱田格雄¹, 阿部健太², 吉澤雅幸²

Ultrafast structural evolution in the electronic excited state of PYP studied by femtosecond stimulated Raman spectroscopy

(Osaka Univ.¹, Tohoku Univ.²) Ryosuke Nakamura¹, Norio Hamada¹, Kenta Abe², Masayuki Yoshizawa²

【序】光受容蛋白質 Photoactive Yellow Protein (PYP) は、中心色素である *p*-クマル酸 (図 1) が光励起されると、トランス-シス異性化を含む一連の構造変化がフェムト秒～サブ秒の幅広い時間スケールで進行する。これまで、フェムト秒誘導ラマン散乱測定によって電子励起状態における共鳴ラマン信号を初めて観測し、光励起直後の構造変化について報告を行ってきた[1]。今回、*p*-クマル酸を保持している水素結合ネットワークの機能的役割を明らかにすることを目的とし、特に *p*-クマル酸のフェノール部位と周囲のアミノ酸残基との水素結合に着目し、野生型 (WT) および変異型 (E46Q) との比較を行った。

【実験】チタンサファイア再生増幅器 (1kHz, 1mJ) からのパルス光を 3 分割して、励起光、ラマン励起光、プローブ光を発生させた。励起光 (460 nm, 100 fs) は、パラメトリック増幅 (OPA) と和周波混合によって生成した。プローブ光は、サファイア基板によって発生させた白色光を利用した。測定系の時間分解能は 150fs である。ラマン励起光は狭帯域 OPA によって発生し、520 – 650 nm で波長可変とした。今回は主に中心波長 520.5 nm (幅 32 cm⁻¹) のラマン励起光を用いた。通常、第 1 励起状態 S₁ の共鳴ラマン散乱を取得するには、S₁ – S₂ 遷移に共鳴したラマン励起光を用いる。われわれが用いたラマン励起光は誘導放出過程 S₁ – S₀ 遷移に共鳴している。この場合、ストークス側の信号は、逆ラマン過程によって励起された S₁ 準位の振動を観測することになり、スペクトル形状は分散型になる。一方、アンチ・ストークス側は、ラマン過程によって励起された S₁ 準位の振動を観測することになり、スペクトル形状は単純なローレンツ型になることが、これまでの研究から分かっている[1b]。従って、S₁ 準位の誘導ラマン散乱に関してはアンチ・ストークス側のスペクトルを議論する。

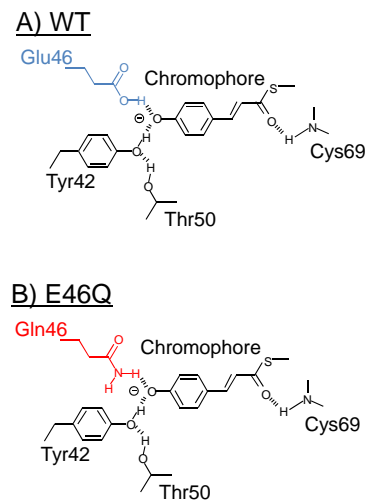


図 1 *p*-クマル酸と周囲のアミノ酸残基の構造。WT (A) と E46Q (B)。

【結果と考察】図2 Aに、WT の基底状態 S_0 における誘導ラマン散乱スペクトルを示す。この結果は、これまでに報告されている自発ラマン散乱スペクトルとほぼ一致している。1450–1600 cm^{-1} には、芳香環およびエチレン部の C-C, C=C 伸縮振動、1100–1350 cm^{-1} には C=C (または C-C) と面内 CH rocking 振動が結合したモード、1000 cm^{-1} 以下には、skeleton モードや面外振動などが含まれる[2]。同じ図に E46Q の誘導ラマン散乱スペクトルを 1290 cm^{-1} のモードで規格化して図示した。明らかな違いとして、E46Q の 1555 cm^{-1} のラマン強度が大きく減少していることが分かる。 S_0 準位における両者のスペクトルの違いは、これまでの報告と一致している[3]。1555 cm^{-1} の振動モードはチロシン Y19a に対応する *p*-クマル酸芳香環の伸縮モードであり、フェノール部位の水素結合状態に大きく依存することが知られている。

図2 Bに励起状態 S_1 における誘導ラマンスペクトルを示す。WT は基底状態 S_0 に比べて、1555 cm^{-1} のラマン信号の相対強度が大きく減少していることが分かる。一方、E46Q は S_0 と S_1 とであまり変化していない。結果として、 S_1 では、WT と E46Q とがほぼ同じスペクトルとなっている。しかし、1555 cm^{-1} のラマン信号相対強度の時間変化を詳細に見てみると、図3に示すように両者で異なることが分かる。WT の場合、 S_0 における相対強度比は図中矢印で示すように 1.64 である。励起後、相対強度比は急激に減少し、1 ps 以上の時間領域では一定値 0.92 に達する。その減衰時間は時間分解能とほぼ同程度の 150 fs である。一方で、E46Q は、励起後、相対強度比はほとんど変化せず 0.98 であり、 S_0 での値 1.15 に近い。

以上の結果から、WT では励起後、Glu46 と *p*-クマル酸フェノール部位との水素結合が、時間分解能 150 fs よりも速い時間で変化していると考えられる。これまでに報告されている中赤外フェムト秒過渡吸収分光[4]やピコ秒時間分解紫外共鳴ラマン散乱[5]との結果と合わせて議論する。

References

- [1] (a) Nakamura, R et al., Proceedings of The 15th International Conference on Time-Resolved Vibrational Spectroscopy, **2011**. (b) Nakamura, R et al., Proceedings of The 18th International Conference on Ultrafast Phenomena, **2012**.
- [2] Unno, M.; Kumauchi, M.; Tokunaga, F.; Yamauchi, S. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 2719-2726.
- [3] Zhou, Y. et al., *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 5719-5726.
- [4] Groot, M. L. et al., *Biochemistry* **2003**, *42*, 10054-10059.
- [5] Mizuno, M.; Kamikubo, H.; Kataoka, M.; Mizutani Y. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 9306-9310.

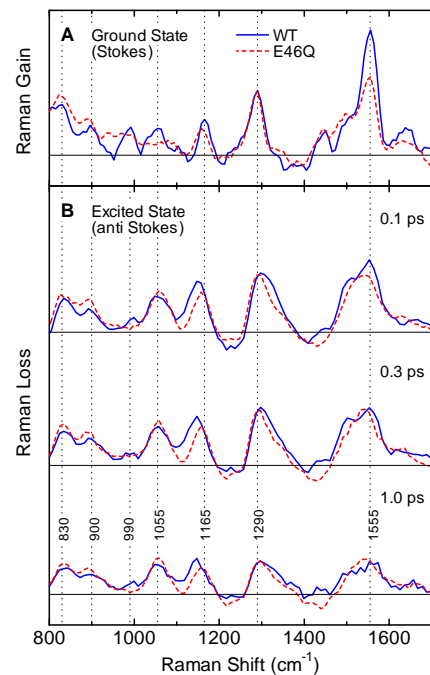


図2 基底状態(A)および励起状態(B)における誘導ラマン散乱スペクトル。

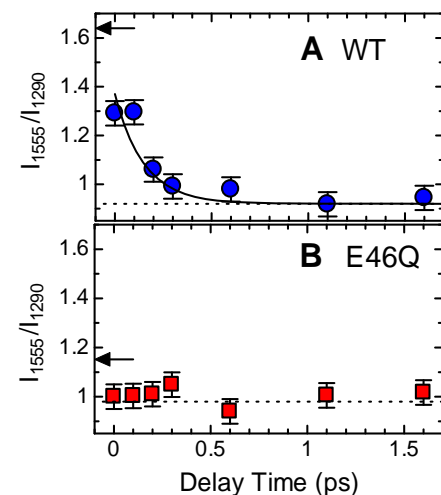


図3 1290 cm^{-1} のラマン信号に対する 1555 cm^{-1} の相対強度。WT (A) と E46Q (B)。図中の実線は 0.15ps の時定数で減衰する指数関数。矢印は基底状態での相対強度比

分子動力学計算による芳香族炭化水素受容体と その共役因子の複合体の安定構造の探索

(豊橋技術科学大学大学院¹、理化学研究所計算科学機構²、東芝研究開発センター³)

○宮城慧¹、佐篠和哉¹、村田享士郎¹、伊藤聡²、石原-菅野美津子³、栗田典之^{1,*}

Molecular dynamics simulations for searching stable structure of AhR complex with co-factor protein

(Toyohashi University of Technology¹, AICS RIKEN², R&D Center Toshiba Corporation³)

○Satoshi Miyagi¹, Kazuya Sashino¹, Kyoshiro Murata¹, Satoshi Itoh², Mitsuko Ishihara-Sugano³ and
Noriyuki Kurita^{1,*}

【はじめに】

これまでに、芳香族炭化水素受容体 (AhR: Aryl hydrocarbon receptor)は、外来異物が生体内に取り込まれた際に、それを特異的に結合し、高い親和性で認識し、その情報を核に伝え、代謝酵素の発現を誘導するタンパク質であることが明らかになっていった。さらに、近年の細胞実験[1-2]により、AhR が細胞分化にも重要な役割を担っていることが明らかになった。例えば、ナイーブ T 細胞が Th17 細胞と制御性 T 細胞へ分化をする際、AhR による転写調節が関わっていることが報告された[1]。その結果、自己免疫疾患やアレルギーといった細胞内外の環境によって調節される免疫系の制御機構に AhR が関与することが初めて示された。ナイーブ T 細胞の分化の方向性は、2 種類の AhR リガンドによって変化する[2]。その 1 つは外来性リガンド TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin)であり、もう一方は内在性リガンド FICZ (6-formylindolo [3,2-b]carbazole) である。現状では、AhR に結合するリガンドの違いにより、AhR がどのように T 細胞の分化を分岐させるかは、原子レベルでは明らかになっていない。また、AhR とリガンド間の相互作用解析の際に必須である AhR の立体構造は未解明である。

我々は、これまでに、マウス AhR の LBD (Ligand binding domain)の構造、及び LBD に TCDD が結合した複合体の水中での安定構造を、分子モデリング手法と古典分子力学法を用いて求めた[3]。また、分子モデリングで用いる鋳型構造を代え、AhR と様々なダイオキシン類を結合させた複合体の構造を水中で最適化し、実際の細胞実験と比較した結果も発表されている[4]。しかし、AhR による異物認識機構においては、AhR は異物を結合した後、DNA の対象領域に結合するために共役因子と二量体を形成し、その二量体が DNA に特異的に結合すると考えられている。本研究では、この機構の詳細を解明する目的で、AhR と共役因子である ARNT (Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator)の二量体を分子モデリングによって作成し、リガンドの有無による二量体間の結合特性の変化を高精度分子シミュレーションにより解析した。

【計算手法】

本研究では、リガンドとして外来性の TCDD と内在性の FICZ を採用し、ヒューマン AhR と ARNT を含めた複合体の安定構造を探索し、AhR へのリガンド結合が、AhR と ARNT の二量体形成にどのような影響を与えるかを解析した。AhR の LBD の立体構造は、タンパク質の構造予測プログラム MODELLER を使い、ARNT に関しては、これまでに AhR の鋳型として用いていた構造の ARNT の部分構造をそのまま使用し、二量体の立体構造を作成した。更に、タンパク質リガンドドッキングプログラム Autodock を使い、二量体の様々な位置にリガンドをドッキングし、複合

体の候補構造を多数作成し、古典分子力学計算プログラム AMBER9、及び Fragment molecular orbital (FMO)[5]法を用い、最安定な複合体の構造を決定した。その後、リガンド有無及び種類の変化により、二量体間の結合特性がどのように変化するかを明らかにするため、古典分子動力学 (MD)計算を用い、複合体の構造変化をより広い領域で探索した。最後に、FMO 計算を用い、二量体形成に重要なアミノ酸の解明、リガンド有無による二量体間の結合特性の変化を解析した。

【結果と考察】

Autodock を用いて求めた AhR-ARNT 二量体と TCDD の複合体、及び FICZ の複合体には、共に 4 個の代表構造があり、それぞれリガンドの結合位置が異なる。それらの構造を水中で最適化し、FMO 計算によってエネルギーを計算し、Figures 1a, 1b に示す最安定構造を得た。従来のドッキングシミュレーション[4]により、AhR と TCDD の複合体においては、AhR の 7 つのアミノ酸が TCDD に相互作用することが明らかになっている。今回作成した Figure 1a の構造においても、同じ 7 つのアミノ酸が TCDD 周囲に存在し、作成した複合体構造の妥当性を確認できた。

これらの構造を初期構造にして、300K の水中で、MD 計算を 1nsec 行った結果を、Figures 2a, 2b に示す。Figure 1 と比べると、リガンド結合部位近傍の α ヘリックス構造が崩れている。また、二量体の AhR 及び ARNT の重心間距離は Figure 2a で 7.18 Å、Figure 2b で 4.88 Å であり、リガンドを含まない二量体 (Figure 2c) では重心間距離は 13.75 Å であるので、リガンドの有無と種類により、AhR と ARNT 間の相互作用が変化することが明らかになった。これらの構造に対し、FMO 計算により、AhR と ARNT 間の特異的相互作用を解析した結果は、当日のポスターで発表する。

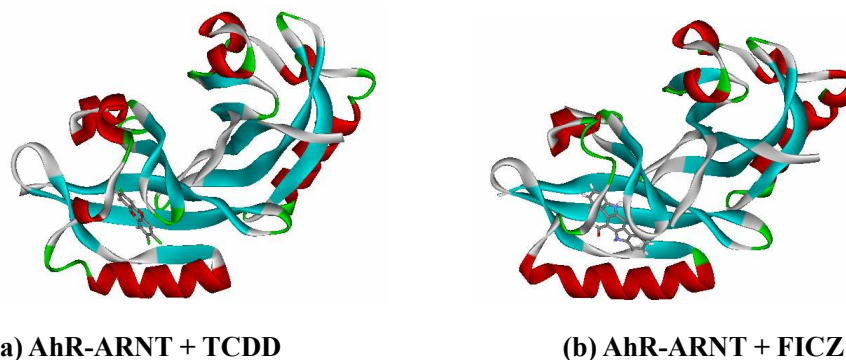


Figure 1 MM-optimized structures of the complexes with AhR-ARNT dimer and TCDD/FICZ

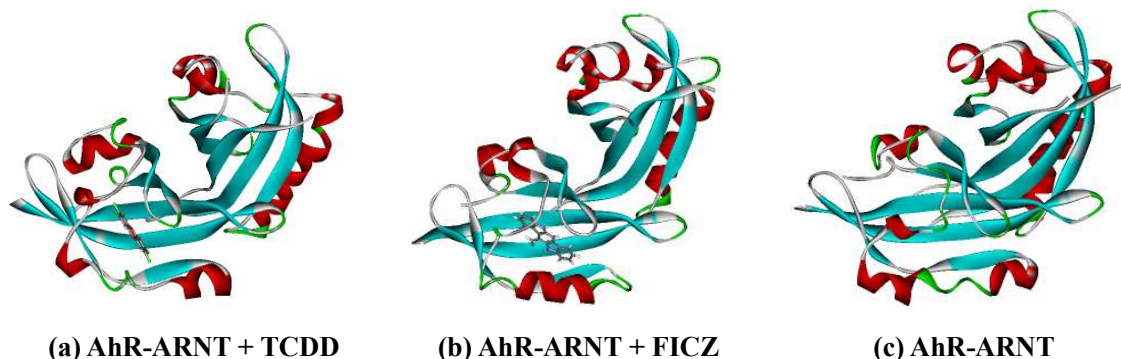


Figure 2 MD-simulated structures of the complexes with AhR-ARNT dimer and TCDD/FICZ

[1] F. J. Quintana, *et al.*, *Nature*, 2008, 453, 65. [2] M. Veldhoen, *et al.*, *Nature*, 2008, 453, 106.

[3] S. Miyagi, *et al.*, *Int. J. Quantum Chem.*, 2012, 112, 289.

[4] I. Motto, *et al.*, *J.Chem.Inf.Model*, 2011, 51, 2868. [5] K. Kitaura, *et al.*, *Chem.Phys.Lett.*, 2001,336,163.

4P080

分子シミュレーションによる芳香族炭化水素受容体への リガンドの安定結合配置の探索

(豊橋技術科学大学大学院¹、理化学研究所計算科学研究機構²、東芝研究開発センター³)
村田享土郎¹、宮城慧¹、佐篠和哉¹、伊藤聡²、石原-菅野美津子³、栗田典之¹

Molecular simulations for searching stable binding-site of various ligands into AhR protein

(Toyohashi University of Technology¹, RIKEN AICS², TOSHIBA R&D Center³)
Kyoshiro Murata¹, Satoshi Miyagi¹, Kazuya Sashino¹, Satoshi Ito², Mitsuko Ishihara-Sugano³,
and Noriyuki Kurita¹

【はじめに】

芳香族炭化水素受容体 (AhR : Aryl hydrocarbon receptor) は、リガンド依存性転写因子であり、外来異物や体内に存在する様々なリガンドを結合し、その情報を核に伝える。最近の研究により、AhR は免疫細胞の分化や薬物代謝など様々な機構に関与している事が明らかになっている[1]。AhR に結合するリガンドには、Fig.1 に示す外来性のダイオキシン TCDD、及び FICZ(6-formylindolo[3,2-b]carbazole)、ITE(2-(1'H-indole-3'-carbonyl)-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester)などの生体内に存在する内因性のものがある。外来性リガンドは、毒性発現に関与する事が知られているが、内因性リガンドが関与する細胞の分化・再生機構及び免疫機構については未解明な部分が多い。これらを解明するには、AhR の立体構造及び様々なリガンドとの特異的相互作用を、原子・電子レベルで解明することが重要である。

我々は、これまでに、マウス AhR の LBD (Ligand binding domain)の構造、及び LBD に TCDD、 β -NF (β -Naphthoflavone)、FICZ、ITE が結合した 4 種類の複合体の水中での安定構造を、分子モデリング手法と古典分子力場法を用いて求めた。さらに、LBD とリガンド間の相互作用の強さを、Ab initio fragment molecular orbital (FMO)法[2]を用いて解析し、生化学実験で求めた各リガンドの AhR 転写反応への影響を、計算結果を基に電子レベルで説明しようとした[3]。本研究では、これまでに多くの実験研究が行われているラット AhR (以下 rAhR)へのリガンドの結合位置をより広く探索し、rAhR とリガンド間の特異的相互作用を明らかにした。

【計算手法】

本研究では、リガンドとして Figure 1 に示す 4 種類の化合物を採用し、rAhR の LBD とリガンド間の特異的相互作用を電子レベルで解析した。rAhR の LBD の立体構造は、アミノ酸並列情報を基に、タンパク質構造予測プログラム MODELLER を用い予測した。その際、鋳型構造として HIF-2 α (hypoxia inducible factors-2 α)と人工リガンドが結合した PDB 構造(PDB ID: 3H82)を用い、人工リガンドを消去した構造に、タンパク質リガンドドッキングプログラム Autodock を用い、4 種類のリガンドをドッキングし、リガンドの安定結合位置を広範囲に探索した。さらに、幾つかの rAhR+リガンド複合体の周囲に 8 Å に溶媒水を付加し、複合体の水和構造を古典分子動力学計算プログラム AMBER9 を用い最適化した。最後に、FMO 法を用い、rAhR とリガンド間の特異的相互作用を、電子レベルで解析した。

【結果と考察】

Autodock を用い、rAhR に TCDD をドッキングした結果を Fig. 2a に示す。生成した 256 個の候補構造は、TCDD がリガンドポケット内に入った構造(2 ケース)、ポケットの入り口付近に結合した構造、rAhR 外側の α -helix あるいは β -sheet 付近に結合した構造の 5 種類に分類できる。これらを水中で最適化した構造のエネルギーを FMO 計算で求め、最安定構造を決定した結果を Fig. 2b

に示す。その構造の中で、TCDD がリガンドポケット内に入った構造が最安定になり、今回の計算手法の妥当性が検証できた。

さらに、得られた構造の妥当性を検証するため、Fig. 2b の構造を従来の結果と比較した。Motto らの研究[4]では、rAhR と TCDD の結合に重要な 7 つのアミノ酸が明らかになっている。今回求めた rAhR+TCDD の最安定構造に対し、rAhR の各アミノ酸と TCDD 間の相互作用エネルギー (I.E.) を、FMO 法を用いて計算した結果、上記の 7 つのアミノ酸が TCDD と強い引力相互作用をしており、今回求めた構造の妥当性が確認できた。また、アミノ酸置換の実験[4]で、重要とされた他のアミノ酸についても、今回の計算で、TCDD と強く相互作用することが明らかになり、今回の一連の計算手法の妥当性が検証できた。

そこで、同じ計算手法を用い、rAhR に他の 3 種類のリガンドをドッキングし、rAhR との相互作用を調べた。まず、rAhR とリガンド間の結合の強さを見積るため、結合エネルギーを計算した。その値は、30.8 (TCDD)、38.0 (β -NF)、51.0 (FICZ)、55.8 kcal/mol (ITE) であり、この結果は TCDD と FICZ 及び ITE の結合エネルギーの大小関係に関しては、従来の計算結果[5]と定性的に一致する。更に、rAhR とリガンド間の特異的相互作用を明らかにするため、rAhR の各アミノ酸とリガンド間の I.E. を FMO 計算により求めた。その結果、rAhR の Gln381 は、4 種類のリガンド全てと強く引力相互作用し、特に FICZ との相互作用が強い (-23 kcal/mol) ことが明らかになった。また、Tyr320 は TCDD 及び ITE とのみ強く相互作用し、特に ITE と強く (-20 kcal/mol) 相互作用する。従って、FICZ 及び ITE と rAhR 間の結合エネルギーが大きくなる主な原因は、Gln381 と FICZ、及び Tyr320 と ITE 間の特異的結合であることが、今回の計算で明らかになった。詳細は、当日のポスターで発表する。

【参考文献】

- [1] E. A. Stevens, *et al.*, *Nature*, 2008, 453, 46.
- [2] K. Kitaura, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, 2001, 336, 163.
- [3] K. Sashino, *et al.*, *CBI/JSBi2011*, 2011, Kobe, Japan.
- [4] I. Motto, *et al.*, *J. Chem. Inf. Model*, 2011, 51, 2868.
- [5] H. Bisson, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 5635.

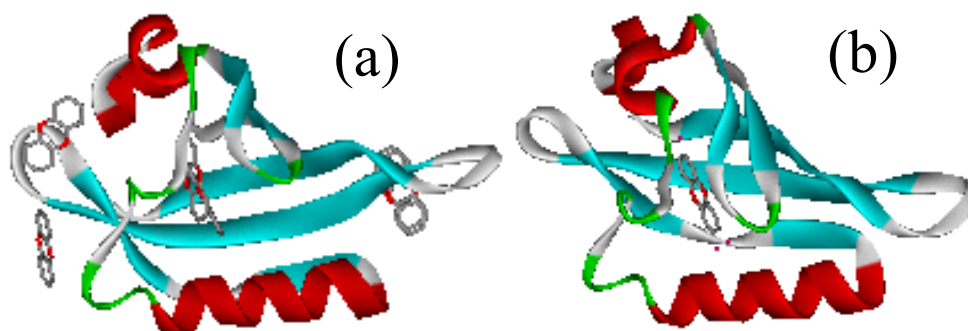
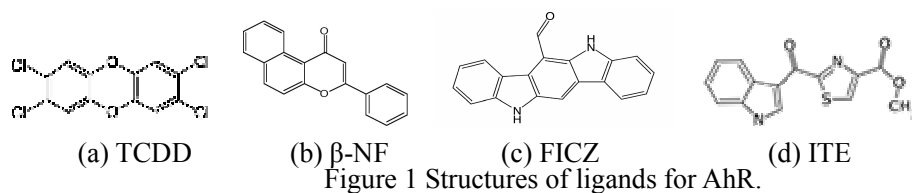


Figure 2 (a) Various binding-sites of TCDD to LBD of rAhR produced by Autodock, (b) most stable structure of solvated rAhR+TCDD optimized by AMBER9.

BLUF ドメインの光活性化に伴う水素結合構造の赤外分光解析

(名工大院工¹, 名工大若手イノベータ², 東邦大薬³, 光産業創成大⁴) 岩田達也^{1,2}, 伊藤奨太¹, 伊関峰生³, 渡辺正勝⁴, 神取秀樹¹

FTIR study of hydrogen-bonding structures during the photoreaction of the BLUF domains

(Grad. Sch. Eng., Nagoya Inst. Tech.¹, Ctr. Fost. Yng. Innov. Nagoya Inst. Tech.², Dept. Pharmacol., Toho Univ.³, Grad. Sch. for Creation of Photonics Indust.⁴) Tatsuya Iwata^{1,2}, Shota Ito¹, Mineo Iseki³, Masakatsu Watanabe⁴, Hideki Kandori¹

【序】BLUF (sensor of blue-light using FAD) ドメインは発色団として FAD (フラビンアデニンジヌクレオチド) をもつ光受容体であり、バクテリアや真核生物において転写の抑制や光驚動反応など様々な機能に関わっている^{1,2}。BLUF ドメインは酸化型 FAD を暗状態 (BLUF) に持ち、光励起されると電子・プロトン移動の後に再び酸化型 FAD をもった光反応中間体 (BLUF_{red}) になる³。つまり、BLUF ドメインは他の光受容体とは異なり光活性化において発色団である FAD の化学構造が変化しないという特徴を持っている。BLUF_{red} の生成に伴い FAD 近傍に位置する Tyr と Gln との水素結合構造が変化することが活性化に必須であると考えられているが、BLUF 及び BLUF_{red} における水素結合ネットワーク構造は不明である (Figure 1)。そこで我々はフーリエ変換赤外 (FTIR) 差スペクトル分光法を用いた研究を開始した。特に注目したのは、水素結合ドナーとなる振動が現れる X-H 伸縮振動の領域であり、BLUF_{red} において Tyr の O-H 伸縮振動が 2800-2600 cm⁻¹ に現れることを発見した⁴。文献にないほどの低い振動数から、活性化によって Tyr が異常に強い水素結合を形成することを示している。本研究では、さらに研究を進め、BLUF 及び BLUF_{red} における水素結合構造の全貌を明らかにするため、系統的な同位体標識を用いた赤外分光解析を行った。

【実験】紅色細菌由来の AppA-BLUF ドメインは His タグを N 末端側に融合させたタンパク質として大腸菌により発現させた。同位体標識試料の作製は ¹³C グルコース、¹⁵NH₄Cl の入った培地を用いて行った。BLUF は封入体を生成したので、回収後これを変性させ、FAD 再生 buffer により再生後、Ni-NTA で精製した。分光測定においては、作製した乾燥フィルムに 1 μl の軽水または重水を添加し、水和フィルムの状態で実験を行った。試料を 260 K にセットし、青色光照射前後の赤外スペクトル変化を観測した。

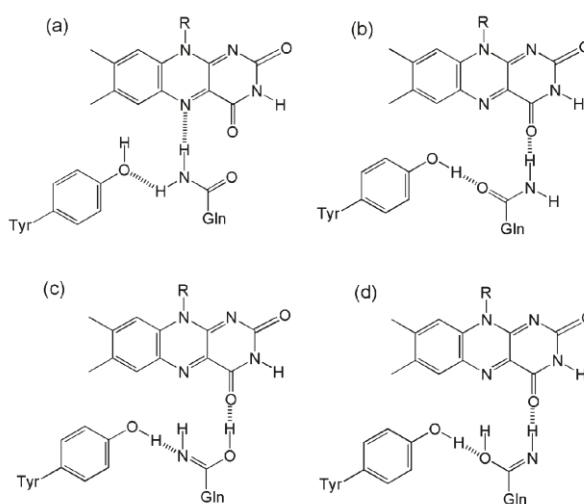


Figure 1 想定される BLUF ドメインの FAD, Tyr, Gln の構造

【結果・考察】

D₂O 水和した試料に対して、BLUF (負の信号) と BLUF_{red} (正の信号) における X-D 伸縮振動の変化を Figure 2 に示す。Tyr-D₄ 標識試料のスペクトルを非標識試料のものと比較したところ、BLUF で 2421 cm⁻¹、BLUF_{red} で 2029 cm⁻¹ のバンドに同位体効果が見出されたことから、これらを Tyr 側鎖の O-D 伸縮振動と帰属した。対応する O-H 伸縮振動は BLUF で 3292 cm⁻¹ に現れることから⁴、光活性化によって水素結合が異常に強くなる活性中心の Tyr は、暗状態においても水素結合を形成していることがわかった。

次に Gln の C=O、C=N 伸縮振動の帰属を行った。以前、Gln が光反応に伴ってケト型 (C=O) からエノール型 (C=N) に異性化が起こるのではないかという提案があった⁵。そのため、アポタンパク質のみを ¹³C 標識することで FAD 由来のシグナルとアポタンパク質由来のシグナルを分離した上でさらに、¹³C,¹⁵N 二重標識試料を測定した (Figure 3)。その結果 1641 cm⁻¹, 1624 cm⁻¹ のバンドがそれぞれ 5, 7 cm⁻¹ 低波数シフトした。このシフトは、Gln がエノール型に転移したことによる C=N 伸縮振動としては小さく、ケト型の C=O 伸縮振動が ¹⁵N 標識の影響を間接的に受けたものであると解釈した。また、Gln の標識試料の測定からもエノール型の C=N 伸縮振動は観測できなかった。よって光反応の前後で Gln はケト型の構造をしていると考えられる。さらにアポタンパク質だけを ¹⁵N 標識した試料と FAD も含めて ¹⁵N 標識した試料を比較することで FAD の ND 伸縮振動が BLUF で強い水素結合を形成しており、BLUF_{red} でさらに水素結合強度が強くなることがわかった。

本発表では ¹³C、¹⁵N、¹³C,¹⁵N、Tyr-D₄、Gln- α -¹⁵N などの標識試料の赤外スペクトルをもとに活性中心の水素結合構造変化に関するモデルを提示したい。

【引用文献】

1. Han, Y., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **33**, 12306-12311 (2004).
2. Yoshikawa, S., et al. *Photochem. Photobiol. Sci.* **101**, 727-731 (2005).
3. Gauden, M., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **29**, 10895-10900 (2006).
4. Iwata, T., et al. *J. Phys. Chem. Lett.* **2**, 1015-1019 (2011).
5. Domratcheva, T., et al. *Biophys. J.* **94**, 3872-3879 (2008).

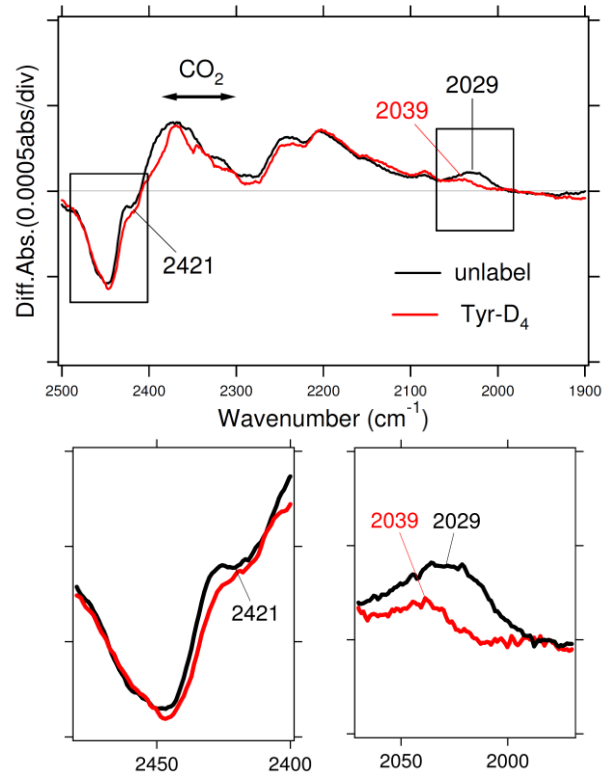


Figure 2 FTIR 差スペクトル X-D 伸縮振動領域

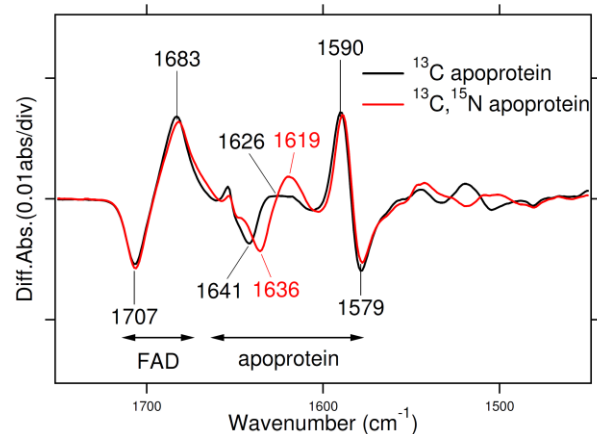


Figure 3 FTIR 差スペクトル C=O、C=N 伸縮振動領域

4P-082

分子シミュレーションによるアミロイドβタンパク質 Aβの
C末端変化に伴う Aβ間の相互作用変化の解析

(豊橋技術科学大学大学院¹、村田製作所²)

矢野篤志¹、岡本晃澄¹、野村和哉¹、檜貝信一²、近藤孝志²、神波誠治²、栗田典之¹

Effects by addition of C-terminal residue on interactions among amyloid-β proteins:
Molecular simulation analyses

(Toyohashi University of Technology¹, Murata Manufacturing Co., Ltd.²)

Atsushi Yano¹, Akisumi Okamoto¹, Kazuya Nomura¹, Shin'ichi Higai², Takashi Kondo²,
Seiji Kamba² and Noriyuki Kurita¹

【はじめに】

アルツハイマー病 (AD) は、認知症の中で最も多い症状であり、その発症には、アミロイドβタンパク質 (Aβ) の凝集が深く関係している。これまで、42 個のアミノ酸から成る、凝集性と毒性の高い Aβ42 が、その原因とされてきたが、近年、43 個のアミノ酸から成る Aβ43 について、他の Aβより強い凝集性と毒性を示す事が報告されている [1]。本研究では、Aβ42 の C 末端にアミノ酸を付加した Aβ43 を作成し、古典分子力学 (MM) 及びフラグメント分子軌道 (FMO) 計算を用いて、Aβ間の相互作用の変化を解析、C 末端のアミノ酸付加が、Aβ間の結合にどのような影響を与えるかを明らかにした。

【計算手法】

本研究では、C 末端付加による Aβ間の相互作用変化を解析するため、Aβ42 五量体の実験構造 (PDB ID: 2BEG) から Aβ42 二量体の構造を切り出し、その構造を基に、Aβ43 を含んだ二量体構造を作成した。Aβ42 五量体の実験構造から Aβ42 二量体を切り出す際、4 種類の隣接する Aβ42 二量体 (A42B42、B42C42、C42D42、D42E42) を切り出し、各 Aβ42 二量体の周囲 8 Å に水分子を付加し、古典分子力場 AMBER99 を用い、水和構造を最適化した。最適化した Aβ42 二量体の各構造のエネルギーを FMO 計算 (MP2/6-31G) により高精度に計算し、その結果に基づき、最安定な Aβ42 二量体の構造 (D42E42) を決定した。

次に、最安定な Aβ42 二量体構造 D42E42 に対し、D 鎖、E 鎖の C 末端に Thr を付加し、Aβ43 を含んだ二量体の初期構造を作成した。その際、Thr を D 鎖のみに付加した構造を D43E42、E 鎖のみに付加した構造を D42E43、両方に付加した構造を D43E43 とし、Thr の側鎖の向きを 2 方向考慮し、より安定な向きを決定した。これらの構造の周囲 8 Å に水分子を付加し、AMBER99 を用いて水和構造を最適化し、各構造の電子状態を FMO 計算により高精度に解析、Aβ二量体間の特異的相互作用が、Aβ43 の C 末端 Thr によりどのように変化するかを、電子レベルで解析した。

【計算結果と考察】

水中で最適化した 4 種類の Aβ42 二量体の中で、最安定な構造 (D42E42) を Figure 1 (a) に示す。この構造は、他の 3 種類の構造と比較して、261.1 kcal/mol 安定である。この安定化の原因は以下のように考えられる。初期構造作成に用いた Aβ42 五量体の実験構造において、A 鎖、E 鎖は表面に存在し、周囲の溶媒との間で安定な構造を形成している。また、E 鎖中の Asp23 と Lys28 の側鎖間に水素結合が形成され、E 鎖は安定化しているが、A 鎖ではこの水素結合が存在しない。そのため、安定な E 鎖とそれに隣接した D 鎖を用いた二量体 D42E42 が、溶媒中では最安定になったと考えられる。現在、古典分子動力学 (MD) シミュレーションを実行し、二量体の安定構造を

より広範囲に探索しようとしている。

この D42E42 最適化構造の C 末端に Thr を付加し、水中で最適化した構造を、Figures 1 (b)–(d) に示す。Thr を付加した各構造と D42E42 との共通部分の RMSD を比較した結果、二量体全体では 2.8 Å の構造変化が生じ、特に Thr43 を付加した D 鎖の C 末端付近で最大約 6.6 Å の構造変化が確認された。この原因は、一方の鎖に付加した Thr43 が、別の鎖の C 末端付近のアミノ酸側鎖と相互作用したためであると考えられる。

次に、Aβ間の結合の強さを予測するため、Figure 1 に示す最適化構造の電子状態を FMO 計算により計算し、Aβ間の結合エネルギーを求めた結果を Table 1 に示す。結合エネルギーは、D42E42 二量体で最小であり、D42E43、D43E42、D43E43 の順で大きくなる。D42E43 と D43E42 の結合エネルギーが異なる原因は、付加した Thr43 の側鎖の向きが関係している。より安定な D43E42 中では、Figure 1 (b) に示すように、D 鎖に付加した Thr43 の側鎖は E 鎖の方向を向き、E 鎖のアミノ酸側鎖と相互作用するが、D42E43 ではそのような相互作用は存在しない。また、D 及び E 鎖に Thr43 を付加した D43E43 では、両方の Thr43 が別の鎖のアミノ酸側鎖と相互作用し、より強い結合が実現している。さらに、Aβ中のどのアミノ酸が二量体形成に重要であるかを明らかにするため、D 及び E 鎖の各アミノ酸間の相互作用を解析した結果、D42E42 においては、D 鎖、E 鎖それぞれの Asp23 と Lys28 が強く引力相互作用し、一方、D43E43 においては、Aβ中の Asp23 と Lys28 間の引力相互作用に加え、Thr43 同士が強く引力相互作用することが分かった。各アミノ酸間の相互作用の詳細、及び MD 計算により得た結果に関しては、当日のポスターで発表する。

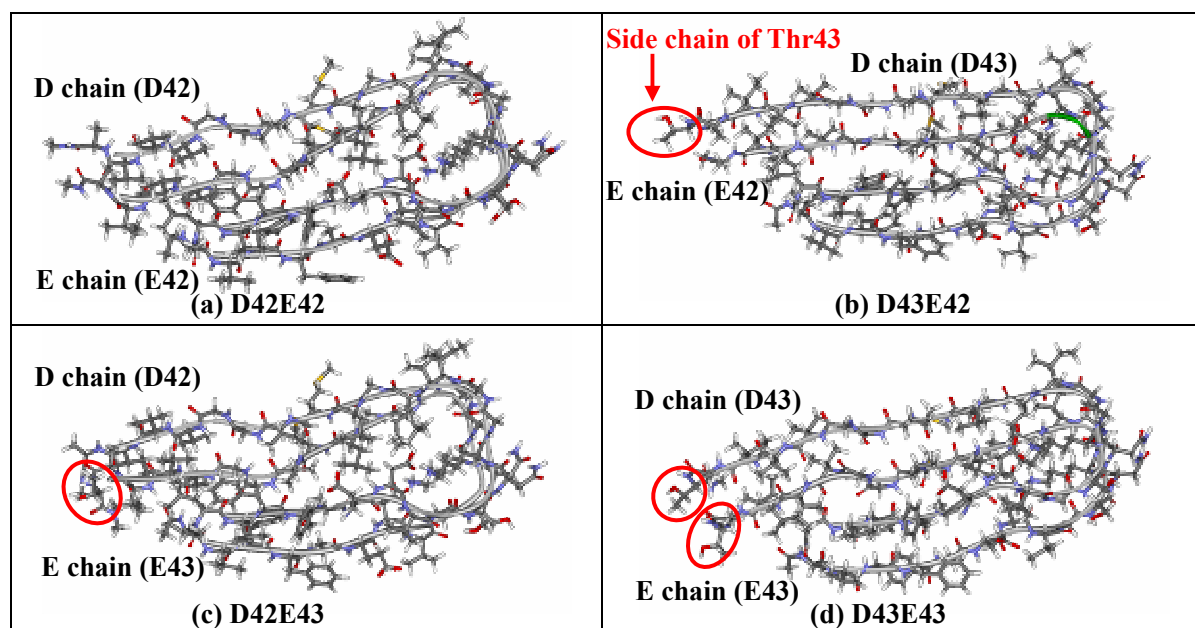


Figure 1 Solvated structures of Aβ dimers optimized by AMBER-MM method

Table 1 Total energies of Aβ dimers and binding energies between Aβ

Structure	Complex	Total energy (kcal/mol)			Binding energy (kcal/mol)
		D chain + water	E chain + water	Water	
D42E42	-44319378.4	-38547020.7	-38547091.4	-32774995.6	261.9
D42E43	-44545379.4	-38547149.1	-38773237.8	-32775301.3	293.7
D43E42	-44545319.4	-38773197.7	-38547078.1	-32775256.8	300.5
D43E43	-44771492.0	-38773163.9	-38773251.4	-32775233.4	310.1

【参考文献】 [1] T. Saito, *et al*, *Nature*, 14 (2011) 1023.

第一原理分子軌道計算による

DNA 塩基対の異性化反応の遷移状態の探索

(豊橋技術科学大学大学院¹、ウクライナ科学アカデミー²)野村和哉¹、干場靖浩¹、Victor I. Danilov²、栗田典之¹

Ab initio MO study on transition states

between wobble and tautomeric DNA base pairs

(Toyohashi University of Technology¹, National Academy of Sciences of Ukraine²)Kazuya Nomura¹, Yasuhiro Hoshiba¹, Victor I. Danilov² and Noriyuki Kurita¹

【はじめに】

生命の遺伝情報を担う DNA 二重鎖の形成において、Watson と Crick が提案した標準的な塩基対 (G-C, A-T) が、相補的な水素結合相互作用により正確に形成されることが重要である[1]。DNA の複製過程において、新しい DNA 鎖が正しく合成されるためには、この塩基の相補性が必須である。しかし、DNA ポリメラーゼが、間違っただヌクレオチドを挿入することで、突然変異を引き起こすことがある。この原因の一つとして塩基対の互変異性による影響が考えられる。実際、DNA 複製の際に、互変異性によって引き起こされるエラーの頻度は $10^{-4} \sim 10^{-5}$ であり、互変異性を引き起こす機構を解明することは非常に重要である。また、特定の塩基対がゆらぎ位置で出現する原因を理解するため、様々なコドン・アンチコドン相互作用の組み合わせが調査され[2]、12 量体の $d(\text{CGCGAATTTGCG})_2$ 二重鎖において、ゆらぎ塩基対(wG-T)が2つ存在することが実証された[3]。wG-T 塩基対は2つのプロトン移動により、enol 型 G (G*) あるいは enol 型 T (T*) を含む G-T 塩基対へ互変異性化することができる。

本研究では、wG-T 塩基対の互変異性の可能性を解明するため、第一原理分子軌道計算を用い、wG-T から G*-T あるいは G-T* の塩基対に互変異性化する反応機構を解析した。

また、変異原性の強い塩基類似体の一つである Bromouracil (BrU) は、enol 型の互変異性体となり、A ではなく G と誤った塩基対を形成することが知られている。そこで、BrU の影響を明らかにするため、wG-BrU 塩基対に対し同様の解析を行い、BrU の異性化反応への影響を調べた。

【計算手法】

本研究では、まず、wG-T、wG-BrU とそれらの互変異性化構造 G-T*、G*-T、G-BrU* 及び G*-BrU の構造を第一原理分子軌道計算プログラム Gaussian09(G09)の M06/6-311++G(d,p)法、及び MP2/6-31G(d,p)法を用い、真空中で最適化した。次に、G09 の QST2、QST3 法を用い、これらの塩基対構造間の遷移状態(TS)を探索した。QST3 計算では、反応前後の構造に TS の候補構造を付け加えた3つの構造を基に、TS 構造を探索した。その後、得られた TS 構造が遷移状態であることを確かめるため、振動解析を行い、虚数振動数が1つのみであることを確認した。最後に、TS 構造を初期構造として、G09 の IRC 計算 (ステップ数 30) を行い、TS 構造から反応前後の構造への構造変化を解析し、得られた TS 構造が2つの構造を結ぶ遷移状態であることを確認した。

【計算結果と考察】

G09 の MP2/6-31G(d,p)法と QST 法により求めた3種類の G-T 塩基対間の遷移状態を Figure 1 に示す。求めた構造は、1つの虚数振動数を持ち遷移構造である。M06/6-311++G(d,p)法を用いた場

合も、ほぼ同じ結果が得られている。TS(wG-T→G*-T)及び、TS(wG-T→G-T*)については、TのプロトンがGに転移し、Tの構造が変化した後、Gからのプロトン転移によってG*-T、G-T*の構造へと遷移するため、Gにプロトンが3つ存在する構造が遷移状態となる。また、TS(G-T*→G*-T)については、プロトンの移動によってG-T*からG*-Tの構造に変化するため、2つの構造間のほぼ等距離にプロトンが存在している構造が遷移状態となる。

各構造の相対的なエネルギーを、Figure 2 に示す。黒字の値はMP2/6-31G(d,p)法で求めた結果、青字の値はM06/6-311++G(d,P)法で求めた結果である。MP2/6-31G(d,p)法による結果では、3つの塩基対の中で、G*-Tが最安定であり、wG-T、G-T*はそれぞれ、1.0, 2.3 kcal/mol 不安定である。wG-TからG*-T及びG-T*に変化する反応障壁が等しく19.4 kcal/molであり、G-T*とG*-T間の反応障壁は4.8 kcal/molである。この結果から、wG-TからG*-T及びG-T*への反応は同じ遷移構造を通して起こり、反応確率も等しくなるが、最終的には、G*-Tの構造がより安定であるため、G-T*からG*-Tへの互変異性化が起り、G*-Tの構造の割合が多くなる。M06/6-311++G(d,P)法で求めた結果も、同様の傾向にある。

また、wG-BrU、G-BrU*、G*-BrUの塩基対に関しては、wG-BrUからG-BrU*及びG*-BrUへの反応障壁は17.0 kcal/molとなり、wG-T塩基対の場合と比べ2.4 kcal/mol低くなる。従って、Brの影響により反応障壁が下がり、wG-Tよりも異性化し易くし、enol型塩基を生成し易くすることが明らかになった。その結果、BrUの影響で突然変異が起こり易くなると考えられる。計算結果の詳細は、当日のポスターにて発表する。

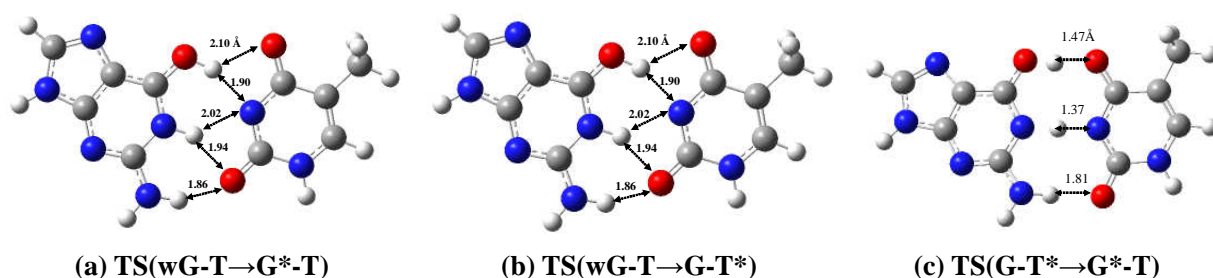


Figure 1 Structures of transition states obtained by QST and MP2/6-31G(d,p) methods in G09

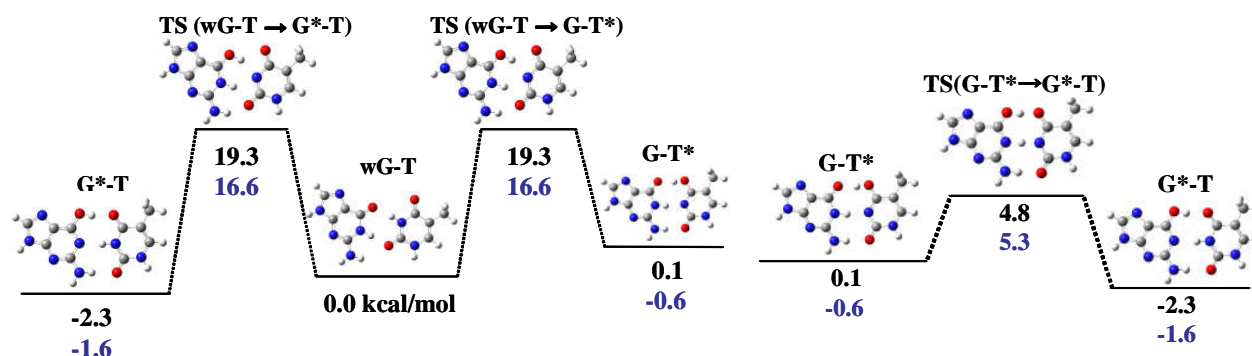


Figure 2 Schematic energy diagrams for the transitions between wG-T, G-T* and G*-T: relative energies obtained by MP2/6-31G(d,p) and M06/6-311++G(d,P) are shown in black and blue, respectively.

【参考文献】

- [1] F. H. C. Crick, Proc. R. Soc. B167 (1969) 331-347.
- [2] M. D. Topal, J. R. Fresco, Nature 263 (1976) 289-293.
- [3] T. A. Early, J. Olmsted III, D. R. Keams, A. G. Lezius, Nucleic Acids Research 5 (1978) 1955-1970.

4P-084

変性したプロテイン A の構造解析：CW とパルス ESR 法

(東北大多元研¹⁾、東大院²⁾ 阿部 淳¹⁾、新井 宗仁²⁾、高橋 聡¹⁾、大庭 裕範¹⁾、山内 清語¹⁾

A Structural Analysis of Denatured Protein A: CW- and Pulsed ESR

(IMRAM, Tohoku Univ.¹⁾、Tokyo Univ.²⁾ Jun. Abe¹⁾、Munehito Arai²⁾、Satoshi Takahashi¹⁾、Yasunori Ohba¹⁾、Seigo Yamauchi¹⁾

【序】 タンパク質フォールディングの分子機構を理解することで、未知タンパク質の構造予測やフォールディング病の対策など多くの応用が期待できる。アミノ酸 100 残基以下の単一ドメインからなるタンパク質のフォールディングは、天然状態と変性状態の二状態の平衡で示される (図 1)。ここで、変性状態におけるタンパク質は、ランダムコイルの性質を持つと考えられていた[1]。しかし、近年になって変性状態における残余構造の存在を示唆する報告[2, 3]が多くなされるなど、ランダムコイル仮説に対する疑問も投げかけられている。このように変性状態の構造の解明はフォールディングの出発点を理解し、変性したタンパク質の精密なモデル化のために非常に重要である。本研究ではフォールディング機構が良く知られているプロテイン A の B ドメイン(BDPA) [4-6]を対象として、CW-ESR とパルス ESR (二量子コヒーレンス ESR) を用いて変性状態の構造研究を行った。

【実験】 BDPA の 1 ヶ所にシステイン変異を導入した Y15F/A55C 置換体と 2 か所にシステイン変異を導入した Y15F/N22C/A55C 置換体にスピンラベル剤を反応させて、シングルラベル体 (A55C) とダブルラベル体 (N22C/A55C) を作成した (図 1 に示した部位にラベル化)。このときシングルラベル体の BDPA 濃度は 15~35 μM 、ダブルラベル体の濃度は 42~70 μM と Bradford 法より定量した。変性剤濃度 0 M のタンパク質は 150 mM の NaCl を含む pH 7.0 の MOPS 緩衝溶液で測定し、変性タンパク質の測定には 0.5~5 M の変性剤 (塩酸グアニジウム塩、GdmCl) を加えた。変性剤を含んだ緩衝溶液への交換は Sephadex G-25 desalting column を用いてゲルろ過により交換した。CW-ESR スペクトルの測定には、JEOL の X バンド (9.5 GHz) CW-ESR 装置 (JES-FE2XGS) を用いて室温で測定した。また二量子コヒーレンス ESR の測定は、JEOL と共同で開発した Ku バンド (17.5 GHz) パルス ESR 装置を使用し、6 パルス系列で 64 ステップの位相サイクルを用いて 50 K で行った。

【結果と考察】 室温でのシングルラベル体の CW-ESR 測

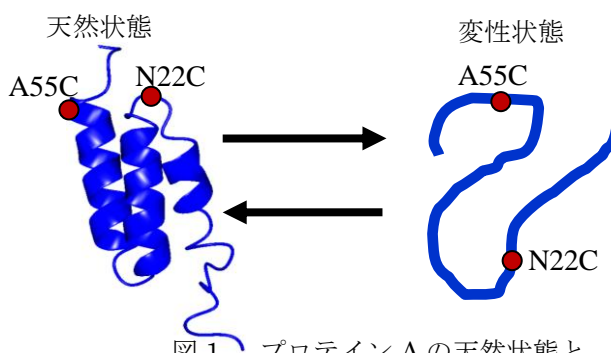


図 1 プロテイン A の天然状態と変性状態の二状態平衡

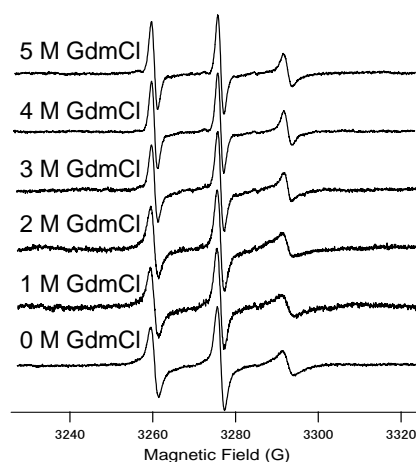


図 2 CW-ESR スペクトルの変性剤濃度依存性

定結果を図 2 に示す。CW-ESR の線幅解析から、GdmCl 0~2 M に比べて 4~5 M の線幅が小さくなり、この原因はタンパク質主鎖の運動性が大きくなったことに起因していると考えられる。また GdmCl 4~5 M の範囲で線幅に変化がなかった。スペクトルの線幅解析より変性剤濃度に対して線幅をプロットした結果は既報の円二色偏光の結果[5]と良い一致を示した。

ダブルラベル体での二量子コヒーレンス ESR (測定温度 50 K) の結果から GdmCl 0 M では、わずかに双極子相互作用による振動が見られた (図 3a)。一方で GdmCl 1~5 M では (図 3c) 明瞭な振動が見られなかった。これは、幅広い距離分布を持つことを示している。また GdmCl 1~5 M の間でほとんど変化がみられなかった。GdmCl 0.5 M では (図 3b) 早い成分と緩やかに減衰する成分の重ね合わせになっている。このことから GdmCl 0.5 M では GdmCl 0 M と 1~5 M での双極子変調の重ね合わせになっていると示唆される。二量子コヒーレンス ESR での変性中点は 0~1 M の間であり、既報の円二色偏光より得られた変性中点[4]に比べて小さくなっている。この原因は二量子コヒーレンス ESR では 50 K で測定を行うため試料を凍結する必要があり、それにより低温変性した可能性、あるいは凍結することにより変性剤濃度が局所的に増加した可能性が推測される。GdmCl 0 M で距離分布解析を行うと二つの距離成分が現われ、2つのガウス関数のフィッティングからそれぞれ平均距離が 1.51、2.18 nm であり、距離分布は 1.00、0.41 nm

であった。既報の NMR 構造[6]で主鎖の構造が異なる構造を基にしてスピンラベル側鎖だけを動かして計算した値との比較から、タンパク質の主鎖の構造の違いにより距離分布が二成分になると示された。GdmCl 5 M の実測と比較するために、ランダムコイルを仮定した距離分布での双極子変調を計算した。このとき計算した双極子変調は擬似永年項を入れた一次元の二量子コヒーレンス ESR のエコー信号である[7]。ランダムコイルモデルは理想鎖と非理想鎖の二つを考えた。理想鎖、非理想鎖を仮定した場合、共に実測よりも早い減衰となり、実測よりも短い距離の成分が多いことが示された。このことから GdmCl 5 M では理想鎖や非理想鎖とは異なる広がった構造を取っていることが示唆される。また GdmCl 0 M の距離分布関数が重なる領域が小さいため、変性状態は天然状態とは異なる構造であると考えられる。GdmCl 5 M と GdmCl 1~4 M では二量子コヒーレンス ESR の結果が同じであることから、この濃度領域で同様の構造を取っていることが推測される。

【参考文献】 [1] C. Tanford *et al* (1966) *JBC*, **241**, 1921, [2] D. Shortle *et al* (2001) *Science*, **293**,487, [3] E. Sherman and G. Haran (2006) *PNAS*, **103**, 11539, [4] F. Huang *et al* (2009) *Biochem.* **48**, 3468, [5] S. Sato *et al* (2006) *JMB*, **360**, 850, [6] S. Sato *et al* (2004) *PNAS*, **101**, 6952, [7] S. K. Misra *et al* (2009) *Appl. Magn. Reson.* **36**, 237,

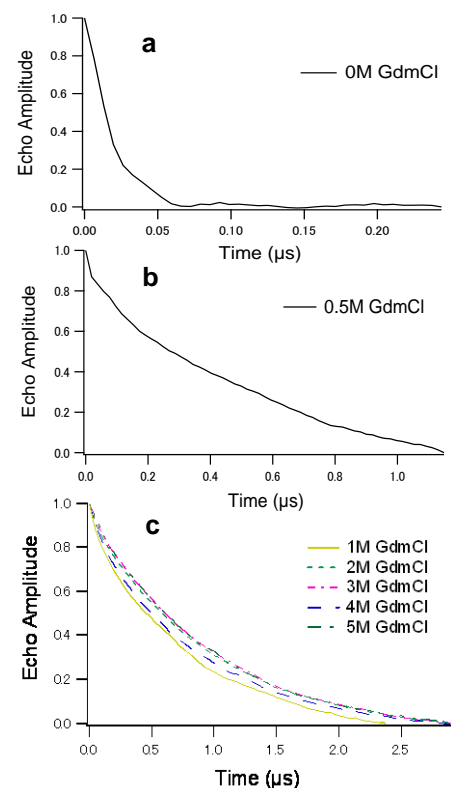


図 3 二量子コヒーレンス ESR の測定結果 ; a. 変性剤濃度 0 M ; b. 変性剤濃度 0.5 M ; c. 変性剤濃度 1~5 M

Elongation 局所構造最適化による全系の効率的安定構造探索

(九大院・総理工¹, SCNU², JST-CREST³) Liu Kai¹, 折本 裕一¹, Gu Feng Long^{2,3}, 青木 百合子^{1,3}

Efficient search for optimized geometry of whole system by elongation local optimization method

(Kyushu Univ.¹, SCNU², JST-CREST³) Kai Liu¹, Yuuichi Orimoto¹, Feng Long Gu², Yuriko Aoki^{1,3}

I. Introduction

One of the most successful applications of molecular quantum mechanics is the reproduction and prediction of molecular conformation. However, it's still a grand challenge to perform the geometry optimization on large system in practices. Due to a large number of atoms, the standard *ab initio* calculations are beyond the computational reach. Currently, some fragment-based methods have been successfully proposed and developed to calculate large system within a reasonable cost, for example: divide and conquer (DC)¹, elongation method (ELG)², fragment molecular orbitals (FMO)³ and systematic fragmentation method (SFM)⁴. Despite the complicate interactions of large system, it's very difficult to locate the equilibrium structure. Here we present the implementation of geometry optimization based on the elongation method, which is famous for its high accuracy and efficiency.

II. Theoretical approach

A. Elongation method

ELG procedure generally is analogous to experimental polymer chain synthesis as shown in Fig.1. First, a suitable size of initial monomers (starting cluster) is chosen to initiate the ELG procedure. The canonical molecular orbitals (CMOs) of the starting cluster, generated by conventional SCF calculation, are transformed to an orthogonal atomic basis (OAO). In the following step, the OAO-based density matrix (D^{OAO}) is to partition into frozen region (A) and active region (B). The frozen region is assumed to be far away from the chain propagation point, while the active region is consisted of the remaining part of the starting cluster. After the separate diagonalization of the subspace D^{OAO} (A) and D^{OAO} (B), a set of regional localized molecular orbitals (RLMOs) for both A and B regions are obtained. Then, one attacking unit (C) is added to the chain propagation point for the next ELG step. Because of the negligible interactions between A and C, only B and C will be included in the ELG SCF calculations. After the ELG HF-SCF converges, the CMOs of B and C regions will be localized again to form a new frozen region (RLMOs B') and a new active region (RLMOs C'). Then a new attacking unit (D) is added to repeat the above procedures until the desired length is reached. The important feature of the ELG method is that the equations during SCF are solved only for small subunits instead of the whole system, and the calculations of two-electron repulsion integrals (ERIs) between A and M can be partly omitted by cutoff technique.

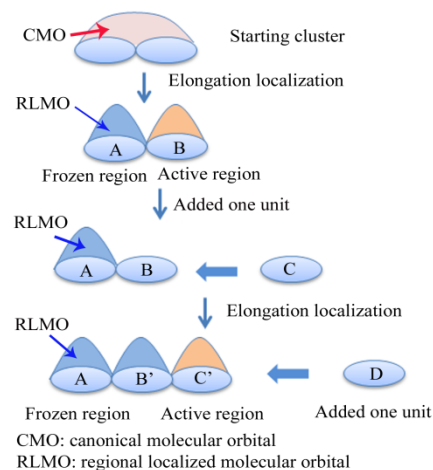


Fig.1 The flowchart of elongation method

B. Elongation geometry optimization

In the framework of HF calculation, the first derivative (gradient) of total energy (E) with respect to the nuclear coordinate X_A at atomic orbitals basis, can be written as:

$$\frac{\partial E}{\partial X_A} = \sum_{\mu\nu} D_{\nu\mu} \frac{\partial H_{\mu\nu}^{\text{core}}}{\partial X_A} + \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} D_{\nu\mu} D_{\lambda\sigma} \frac{\partial(\mu\nu|\sigma\lambda)}{\partial X_A} + \frac{\partial V_{NN}}{\partial X_A} - \sum_{\mu\nu} Q_{\nu\mu} \frac{\partial S_{\mu\nu}}{\partial X_A}$$

where $(\mu\nu|\sigma\lambda)$ denotes two-electron integral, D is the density matrix, H^{core} and S correspond to the core Hamiltonian and overlap matrices of system, respectively. The nuclear-nuclear repulsion is defined by V_{NN} . The energy-weighted

density matrix Q of conventional method is defined as $Q_{\nu\mu} = \sum_i^{N/2} n_i \epsilon_i C_{\mu i} C_{\nu i}$, where n is the matrix of occupancy number (density matrix in MO representation). In the ELG method, the equations during SCF are solved only for active subspaces defined by B and M fragments. Therefore, the non-diagonal ϵ_{ij}^{LMO} is employed in the ELG -OPT method. As the coefficients of the whole system C_{ABM}^{AO} consist of C_A^{LMO} (coefficients of frozen part, localized by the ELG localization procedure) and C_{BM}^{AO} (coefficients of active region and attacking unit, transformed from C_{BM}^{MO} after the ELG SCF calculation). Therefore, the energy-weighted density matrix Q of the ELG-HF-OPT method in atomic basis can be rewritten as $Q_{\nu\mu} = \sum_{ij}^{N/2} n_i \epsilon_{ij} C_{\mu i} C_{\nu j}$. Because of the boundary effects between A and BM arisen by the tails after the ELG localization procedure, the coordinates of the one unit of the BM region, which is the closest to the frozen region, is fixed in the gradient calculation to reduce these effects.

III. Results and discussion

A. Non-bonding model system: (HF) $n=48$

The linear poly-hydrogen fluoride (poly-HF) molecules are optimized by both elongation and conventional restricted Hartree-Fork method (RHF) with different basis sets. The energy differences ΔE ($\Delta E = E^{\text{elongation}} - E^{\text{conventional}}$) of STO-3G, 6-31G and 6-31G(d,p) basis sets are -4.49×10^{-7} , 9.09×10^{-9} and -3.26×10^{-5} Hartree/atom, respectively. The negative values means the ELG-OPT locates an even lower ground state than conventional results. It indicates that for a flat energy potential surface of system, like linear poly-HF molecules, ELG-OPT may produce a more promising candidate for the most stable geometry.

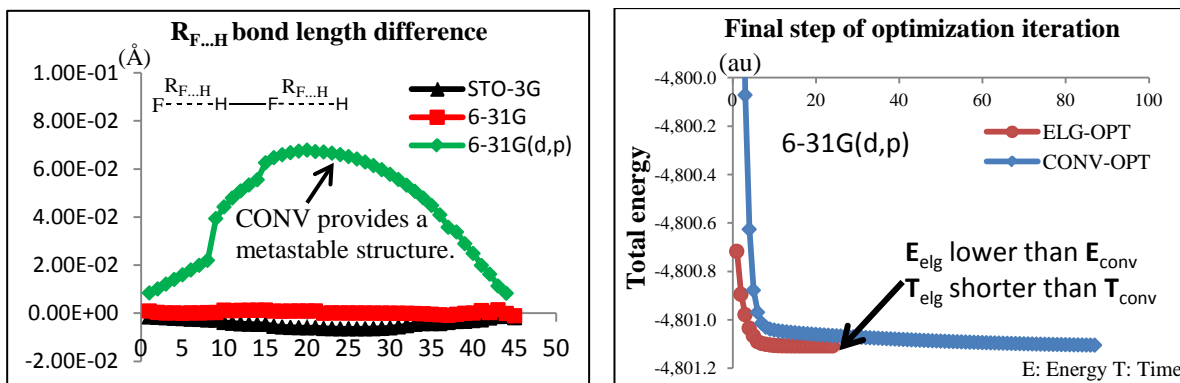


Fig. 2 The differences of bond length and optimization iteration of poly-HF systems. $\Delta R = R^{\text{elongation}} - R^{\text{conventional}}$

B. Bonding system: extended ployalanine.

As a model of large biosystem, 20 units of extended alanines, is optimized by both the ELG-HF-OPT and conventional method using 6-31G basis set. The RMSD between the ELG and conventional optimized structure (excluding hydrogen) is 0.18. The bond length is also compared in details and shown in Fig.3. The difference of total energy between ELG-OPT and conventional result is 2.37×10^{-7} Hartree/atom. These small differences in structure and total energy show the well reproduction of elongation geometry optimization method.

Compared to conventional results, it indicates that the ELG-OPT can well reproduce the calculations and may locate a more stable structure than conventional one.

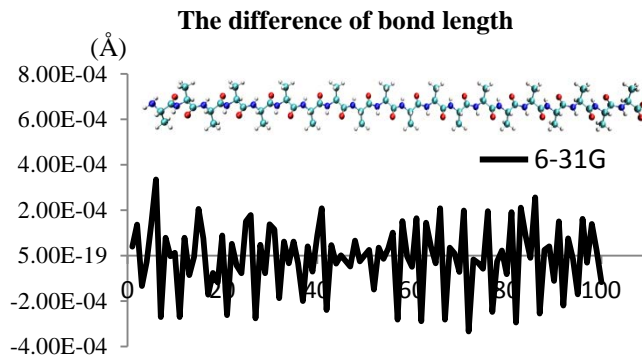


Fig. 3 The difference of bond length between ELG and conventional optimized structure.

1. W. T. Yang, *Phys. Rev. Lett.* **1991**, 66, 1438.
2. A. Imamura, Y. Aoki, K. Maekawa, *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, 5419.
3. K. Kitaura, E. Ieko, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 313, 701.
4. V. Deev, M. A. Collins, *J. Chem. Phys.* **2005**, 122, 154102.

Elongation dynamics と反応部位局所遷移状態探索

(九大院・総理工¹, SCNU², JST-CREST³) Xie Peng¹, 折本 裕一¹, Liu Kai¹, Yan Yun-an¹,
Gu Feng Long^{2,3}, 青木 百合子^{1,3}

Elongation dynamics and local transition state search on reaction site

(KYUSHU Univ.¹, SCNU², JST-CREST³) Peng Xie¹, Yuuichi Orimoto¹, Kai Liu¹, Yun-an Yan¹, Feng Long Gu^{2,3}, Yuriko Aoki^{1,3}

[Introduction]

Many essential biological processes are often accompanied by electron-related events such as chemical reactions. The mechanisms of these chemical reactions are significant for the understanding of biomolecular functions. Ab initio molecular dynamics (AIMD) method is a powerful tool to describe chemical reactions involving bond breaking and forming in which electrons play an important role, but the number of atoms handled with quantum mechanics is much smaller than the number of atoms in a biological system for the limitation of computer technologies. Elongation method (ELG)^{1,2} can efficiently calculate the electronic structure of large aperiodic polymers with high accuracy on ab-initio level, so we proposed a new method named Elongation molecular dynamics (ELG-MD) by combine the elongation method with dynamics method.

This ELG-MD method makes it possible to efficiently analyze the mechanisms of chemical reactions for biomolecule. To describe a chemical reaction, we may propose several kinds of chemical mechanism. It is important to make clear the transition states along the reaction pathway. To find and confirm the saddle point, we need calculate the Hessian matrix based on quantum-mechanical principles. For this purpose, we developed ELG-Hessian algorithm which can efficiently calculate the local Hessian matrix for the reaction site.

[Methodology]

In ELG-MD method, we use gear predictor corrector (GPC) method to solve the equations of motion for wavefunction and coordinate dynamic variables within the ELG method. The procedure is as follows (Fig. 1): The whole molecule will be divided into a number of units. The first step, we select the 1st unit (A region) and a suitable number of units (B region, to ensure A region has no interaction with M region) as the starting cluster to perform AIMD calculation for a certain number of steps.

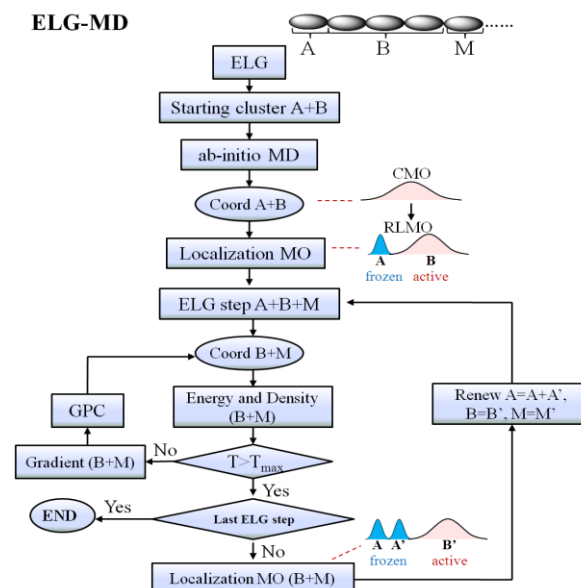


Figure 1: The workflow of ELG-MD

The second step, A region will be frozen and a new unit (M region) will be attached at the tail site of B region. The local force on each atom of the active region (B+M region) will be obtained by ELG method, then the acceleration and new position of each atom will be calculated by GPC method. After a certain number steps of dynamics, we can repeat the second step till we obtain the whole system in equilibrium.

Hessian matrix calculation is considerable expensive for biological system when a quantum mechanical description is used, but the chemical reaction region is always on a small part, the most regions do not interact with the reaction region. So in ELG-Hessian calculation, we take the chemical reaction region as the last unit (N) of elongation. From the starting cluster to the second last step, we only need to obtain local molecular orbitals for the frozen region (A region). For the last step of ELG-Hessian, we use full molecular orbitals to calculate the Hessian matrix element for B+M region.

$$H_{x,y} = \frac{\partial^2 E_{total}}{\partial x \partial y} \quad x \in B+M, \quad y \in B+M \quad (1)$$

[Results and Discussion]

Polyglycine with water was selected as a target system to test the ELG-MD method. In each ELG step, we performed 4000 steps dynamics calculation at HF/STO-3G level. The initial structure and the final structure are shown in Fig. 2 (a) and (b) respectively. Fig. 2(c) showed the structure obtained by ELG-optimization at HF/STO-3G level. By comparing the Fig. 2 (b) and (c), we found that: the structure in Fig. 2 (b) has more helix caused by hydrogen bond forming than Fig. 2 (c). That means the previous structure is more close to the real structure of polyglycine.

Before performing ELG-MD calculation, we need use ELG-Hessian method to find the transition state of the reaction site. To examine the accuracy and efficiency of ELG-Hessian, we compared the vibration modes of linear polyglycine (20 units) at HF/STO-3G level with conventional (CNV) Hessian calculation.

The comparisons are shown in Table 1. We can see the error of frequency is considerable small. The mostly time-consuming part of Hessian calculation is CPHF part, we checked the CPU time for CPHF calculation. We found that the CPU time for CPHF calculation can significantly drop, from 615.5 second (CNV) to 389.8 second (ELG).

[Future plan]

ELG-Hessian and ELG-MD can work well now, as the next step, elongation transition states (ELG-TS) method will be programmed for efficient investigation on chemical reaction.

1. Imamura, A.; Aoki, Y.; Maekawa, K. *Journal of Chemical Physics* 1991, 95, 5419-5431.
2. Gu, F. L.; Aoki, Y.; Korchowicz, J.; Imamura, A.; Kirtman, B. *Journal of Chemical Physics* 2004, 121, 10385-10391.

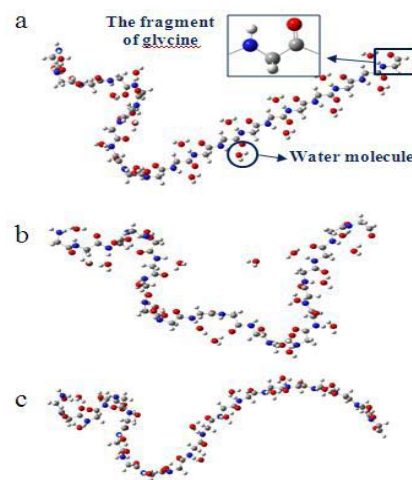


Fig. 2: (a) The initial structure of polyglycine with water. (b) The structure obtained by ELG-MD. (c) The structure obtained by ELG-optimization.

	The last five intra-molecular vibration modes for linear polyglycine				
	Frequency unit (wavenumber)				
ELG	4054.98	4055.27	4055.62	4056.32	4057.51
CNV	4058.98	4060.24	4058.21	4058.85	4060.86

4P087

非局所励起状態に対する分割統治(DC)型線形スケーリング法の数値検証

(早大先進理工¹, 早大理工研², JST-CREST³)

野中 佑太郎¹, 吉川 武司¹, 中井 浩巳^{1,2,3}

Numerical assessments of divide-and-conquer based linear-scaling method for non-local excited states

(Advanced Science and Engineering, Waseda Univ.¹, RISE, Waseda Univ.², CREST, JST Agency³)

Yutaro Nonaka¹, Takeshi Yoshikawa¹, Hiromi Nakai^{1,2,3}

【緒言】

現在までにフラグメント分子軌道法^[1]や分割統治(DC)法^[2,3]等の様々な分割型計算理論が開発されてきた。これらの手法を用いることにより、数千原子を超える大規模分子に対して高精度な量子化学計算を行うことが可能となりつつある。特に、基底状態においては分光学的精度を保証する CCSD(T)にまで対応させることに成功した^[4,5]。しかし、励起状態に対する計算は未だ発展途上であり、現状では Charge Transfer (CT)型励起のような非局所励起の取り扱いは非常に困難である。さらに、DC 法においては結合の切断をあらわに取り入れているため非物理的な励起が現れるという問題点も存在する。本発表では、励起状態計算の現状を打開する手立てとして、周波数依存分極率を求める手法である DC-TDCPHF/DFT^[6]を利用して、その極から励起エネルギーを求めることができることを数値的に検証する。

【DC-TDCPDFT の理論】

DC法は全系をいくつかの部分系に分けて計算を行うことで計算コストを削減する方法である。部分系の周りのバッファ領域を含めた局在化領域で部分系sの軌道を構築することで、周囲の効果を取り込むことができる。

DC-TDCPDFT 法では、以下の方程式を一次の密度行列が収束するまで繰り返す。

$$\mathbf{F}^X(\pm\omega) = \mathbf{d}^X + \mathbf{J}\mathbf{D}^X(\pm\omega) + (\mathbf{V}^{XC}[\mathbf{D}^X + E\mathbf{D}^X(\pm\omega)] - \mathbf{V}^{XC}[\mathbf{D}^X])/E \quad (1)$$

ここで、 \mathbf{F} は Fock 行列、 \mathbf{d} は双極子モーメント行列、 \mathbf{D} は密度行列、 ω は外場の周波数、 \mathbf{J} は交換積分、 \mathbf{V}^{XC} は DFT 交換相関ポテンシャルであり、 E は微小な外部電場である。上付きの X, Y, Z はベクトル成分、 $(\pm\omega)$ は一次摂動項を表している。このとき、全体の Fock 行列 $\mathbf{F}^X(\pm\omega)$ から部分系の Fock 行列 $\mathbf{F}^{Xs}(\pm\omega)$ を抜き出し、変換行列 \mathbf{U} を次式のように局在化領域で構築することによって計算コストを線形に削減することが可能となる。

$$\mathbf{U}_{ai}^{Xs}(\pm\omega) = \frac{(\mathbf{C}^{0s\dagger}\mathbf{F}^{Xs}(\pm\omega)\mathbf{C}^{0s})_{ai}}{\varepsilon_i^{0s} - \varepsilon_a^{0s} \mp \omega} \quad (2)$$

\mathbf{C} は係数行列、 ε は軌道エネルギー、上付きの 0 は無摂動項、 a, i はそれぞれ非占有軌道、占有軌道である。局在化領域における変換行列 $\mathbf{U}^{Xs}(\pm\omega)$ は次の式で定義される。

$$\mathbf{C}^{Xs}(\pm\omega) = \mathbf{C}^{0s}\mathbf{U}^{Xs}(\pm\omega) \quad (3)$$

この式から得られた $\mathbf{C}^{Xs}(\pm\omega)$ を用いて、局在化領域に対する一次の密度行列 $\mathbf{D}^{Xs}(\pm\omega)$ を構築する。

$$\mathbf{D}^{Xs}(\pm\omega) = \mathbf{p}\mathbf{C}^{Xs}(\pm\omega)\mathbf{n}\mathbf{C}^{0s\dagger} + \mathbf{p}\mathbf{C}^{0s}\mathbf{n}\mathbf{C}^{Xs\dagger}(\mp\omega) \quad (4)$$

ここで \mathbf{p} は分割行列、 \mathbf{n} は軌道の占有数を表す。得られた $\mathbf{D}^{Xs}(\pm\omega)$ を用いて全体の密度行列

$$\mathbf{D}^X(\pm\omega) = \sum_s \mathbf{D}^{Xs}(\pm\omega) \quad (5)$$

を作り、

$$\alpha^{XY}(\pm\omega) = \text{Tr}[-\mathbf{d}^X \mathbf{D}^Y(\pm\omega)] \quad (6)$$

から周波数依存分極率を求める。周波数依存分極率は励起エネルギーにおいて発散するので、その極から励起エネルギーを見積ることができる。

【DC-TDCPDFT の数値検証】

非局在系であるポリエン鎖 $C_{30}H_{32}$ に対して上述の DC-TDCPDFT を用いて求めた 0-6 eV における周波数依存分極率の XX、YY、ZZ 成分の平均を Fig. 1 に示す。二重結合間の二つの炭素とそれらに結合する水素からなるユニット(-CH=CH-) を部分系とした。ただし、両端は(-CH=CH₂)である。また、バッファ領域は左右 6 ユニットである。基底関数は 6-311G**, 汎関数は LC-BLYP を用いた。これによって求められた励起エネルギーと、同じく汎関数 LC-BLYP を用いた TDDFT によるポリエンの励起エネルギーと振動子強度の結果を Table 1 に示す。この 2 つを比較すると、振動子強度が比較的大きい励起状態 $1B_u$, $3B_u$, $4B_u$ の励起エネルギーを誤差 0.11 eV 以下と精度よく記述できていることがわかる。状態 $6B_u$ のときの状態は極として出現していない。これは振動子強度が小さいため、極が出現する周波数の範囲が非常に狭くなった結果であると考えられる。また、禁制遷移に対する励起状態は極として出現しない。これから、周波数依存分極率を用いることで振動子強度が大きいものに関しては励起エネルギーを正しく見積れることがわかる。当日はポリエンのほか、CT 励起を伴う系、局在系、溶媒系に対する結果もあわせて報告する。

- [1] K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, and M. Uebayashi, *Chem. Phys. Lett.* **313**, 701 (1999).
- [2] W. Yang, *Phys. Rev. Lett.* **66**, 1438 (1991).
- [3] M. Kobayashi and H. Nakai, in *Linear-Scaling Techniques in Computational Chemistry and Physics: Methods and Applications* (2011, Springer), pp. 97-127.
- [4] D. G. Fedorov and K. Kitaura, *J. Chem. Phys.* **123**, 134103 (2005).
- [5] M. Kobayashi and H. Nakai, *J. Chem. Phys.* **131**, 114108 (2009).
- [6] T. Touma, M. Kobayashi, and H. Nakai, *Chem. Phys. Lett.* **485**, 247 (2010)

Table 1. Excitation energy E_{ex} and oscillator strength of polyene chain $C_{30}H_{32}$ calculated by standard TDDFT and DC-TDCPDFT.

State	TDDFT			DC-TDCPDFT
	E_{ex} [eV]	Oscillator Strength	Transition	E_{ex} [eV]
$1B_u$	2.96	6.08	allowed	2.97
$2A_g$	3.62	0.00	forbidden	-
$2B_u$	4.28	0.52	allowed	4.26
$2A_g$	4.66	0.00	forbidden	-
$3A_g$	4.88	0.00	forbidden	-
$3B_u$	5.01	0.00	allowed	-
$4A_g$	5.42	0.00	forbidden	-
$4B_u$	5.43	0.17	allowed	5.54
$1A_u$	5.82	0.00	allowed	-
$5B_u$	5.83	0.00	allowed	-
$6B_u$	5.86	0.10	allowed	-
$1B_g$	5.91	0.00	forbidden	-
$5A_g$	5.93	0.00	forbidden	-

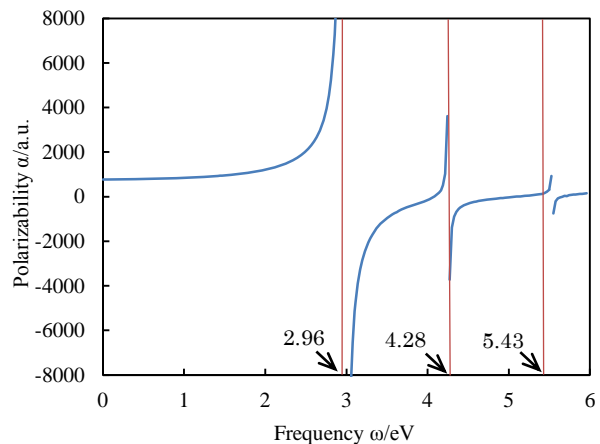


Fig.1 Frequency-dependent polarizability of polyene chain $C_{30}H_{32}$.

FMO 法によるエストロゲン受容体の 構造揺らぎを考慮した分子内相互作用解析

(東海大・情教セ¹、東大・生研²、みずほ情報総研³)

合田 (日向寺) 祥子¹, 渡邊千鶴^{1,2}, 福澤 薫³

Intramolecular Interaction Analysis of Estrogen Receptor α by ab initio FMO Method

(Tokai Univ.¹, Univ. of Tokyo², Mizuho Info&Res Inst.³)

Sachiko Aida-Hyugaji¹, Chiduru Watanabe^{1,2}, Kaori Fukuzawa³

1. 序

DNA の転写を制御するタンパク質の一種である核内受容体は、ホルモン等の低分子 (リガンド) と結合することによって引き起こされるアロステリック効果によりその制御機能を示す。結合するリガンドの種類によって変化する構造は異なり、核内受容体に結合するリガンドは転写活性の亢進剤 (アゴニスト) もしくは拮抗剤 (アンタゴニスト) として働くことが知られ、乳癌等の疾患と深く関わっている。したがって、この構造変化の原因を解明することは、創薬において重要な知見を与える。

核内受容体の一種であるエストロゲン受容体 α (ER α) において、結合するリガンドがアゴニストもしくはアンタゴニストとして働くかどうかは、C 末端に存在する α -ヘリックス (H12) の位置 (アゴニストポジション/アンタゴニストポジション) の違いが決められている。本研究では、ER α における H12 の位置決定メカニズムを解明するため、H12 の各残基に働く分子内相互作用の解析を行った。

2. 方法

まずは、ER α とアゴニスト (EST) およびアンタゴニスト (OHT) との複合体の X 線結晶構造を用い、フラグメント分子軌道 (FMO) 計算を、FMO-MP2/6-31G* レベル、真空中の条件下にて行った。FMO 計算の特徴として、フラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) の解析を行えることが挙げられるが、本研究では H12 領域と相互作用して位置決定に寄与する ER α 内のアミノ酸残基を特定するため、この IFIE 解析を行った。

なお、生体内におけるタンパク質周辺の環境は、溶媒や熱などの影響を受けて揺らいだ構造をとる。本研究では、この揺らぎを考慮すべく、MD シミュレーション (力場: AMBER99SB、GAFF) により水溶液中における ER α - EST 複合体の揺らいだ状態を再現し、構造サンプリングを行った。これらの構造に対して、X 線結晶構造の時と同様の FMO 計算 (FMO-MP2/6-31G*、真空中)

および IFIE 解析を行い、リガンド周りの水素結合ネットワークや、H12 の位置決定に寄与するアミノ酸残基への影響を解析した。

3. 結果および考察

3-1. X線構造を用いた計算

H12 領域は負の電荷を持つため、周辺に位置する Lys と強く相互作用する傾向が見られた。

特に、ER α -EST (アゴニスト) 複合体においては、Lys529 が大きな相互作用エネルギーを示し、H12 をアゴニストポジションに固定しているものと考えられる。さらに、Glu339 と Glu419 が H12 の N 末端側にある Lys531 を強く引きつけることで、H12 がアゴニストポジションに折りたたまりやすくなっていると推測される。(図1)

一方、ER α -OHT (アンタゴニスト) 複合体では、リガンドサイズの影響を受けて Glu339 および Glu419 は Lys531 と相互作用できず、H12 は ER α のその他の領域から少し離れた場所に位置する。そのため Lys362 と強く相互作用することが可能となり、結果的にアンタゴニストポジションに固定されるものと考えられる。(図1)

3-2. 揺らぎを考慮した計算

まず、12ns~50ns の MD シミュレーションでは、X線構造から大きく構造が変化することはなかった。図2に MD のスナップショット構造を示す。

しかし、スナップショット構造の FMO 計算によりリガンド (EST) 周りの水素結合ネットワークを解析したところ、X線構造では Glu353、Arg394、His524 がリガンドを固定する働きを示していたのに対し、MD のスナップショット構造では Glu353、His524 のみが相互作用をしているという結果になった。Arg394 については、周辺に位置する Glu353 と相互作用する様子も観察され、リガンド結合については不安定な要素を含んでいる可能性が示唆された。

また、H12 と他のアミノ酸残基間の IFIE 解析では、X線構造を用いた計算の結果同様、Lys529 が特に強く H12 と相互作用しており、H12 をアゴニストポジションへ固定するメカニズムは生体内でも安定であるものと考えられる。

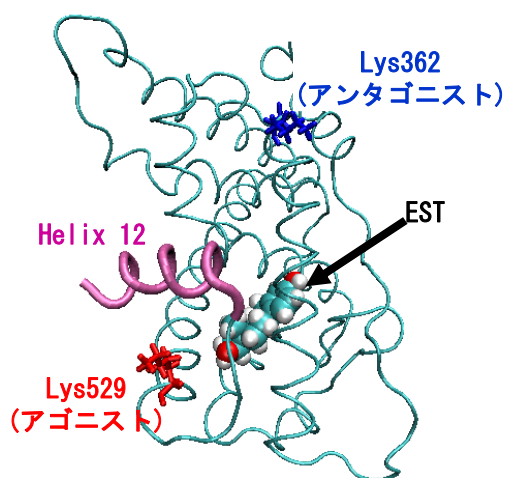


図1 : H12 と相互作用する Lys

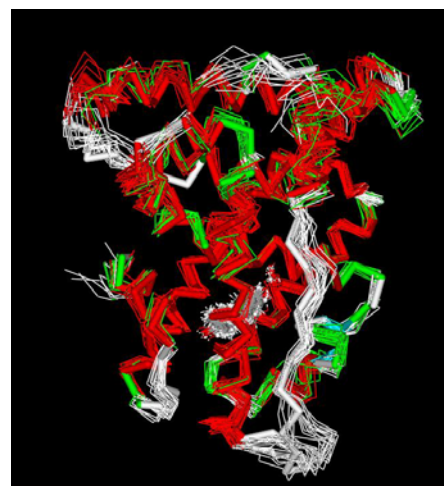
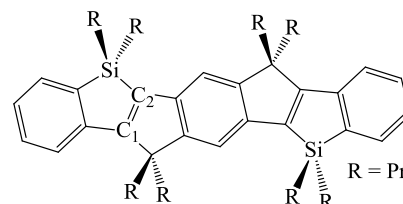


図2 : MD のスナップショット構造

CPMD を用いた梯子型 π 共役化合物の発光に関する理論的研究(京大院工¹, 京大福セ²) 成田 真弘¹, 佐藤 啓文¹, 中尾 嘉秀²Theoretical Study of Luminescence of Ladder-type π -conjugated Compounds by the CPMD method(Kyoto Univ.¹) Masahiro Narita¹, Hirofumi Sato¹, Yoshihide Nakao¹

【序】

多環式骨格を含む Scheme 1 に示すような梯子型 π 共役化合物は平坦で剛直な分子構造を持ち、安定で秩序立った結晶構造をとることが知られている。また、 π 共役系に様々なヘテロ元素を導入することで電子状態を、側鎖 R を変えることで結晶構造を制御できるため、新しい有機エレクトロニクス材料として



Scheme 1

非常に注目されている^[1]。しかしながら、固体中の π 共役化合物の発光に関する理論計算はほとんど行われておらず、設計と応用の面からも電子状態の解明が求められている。本研究では、梯子型 π 共役化合物についてヘテロ元素の寄与を明らかにし、基底状態と励起状態の安定構造を求めることで吸収・発光エネルギーを明らかにした。また、Car-Parrinello Molecular Dynamics (CPMD)^[2]計算を用いて各状態における安定構造と励起状態の構造緩和する過程を比較した。

【計算方法】

気相中の計算には基底関数として cc-pVDZ を用いた。構造最適化は B3LYP 法及び TD-B3LYP 法で行い、励起エネルギーは TD-BLYP 法と TD-B3LYP 法、GMCPT 法で求めた。計算パッケージは GMCPT 法のみ GAMESS を用い、他は全て Gaussian 09 で行った。固体中の構造最適化は CPMD パッケージで平面波基底(cutoff = 90 Ryd.)、擬ポテンシャル及び周期的境界条件を用い、BLYP 法で行った。ただし、固体中の励起エネルギーは気相中と同様に Gaussian 09 で TD-B3LYP 法によって評価した。CPMD 計算は 1step を 4 a.u. (= 0.097 fs) として、仮想電子質量 400 a.u.、各状態の安定構造から温度 50 ± 2 K と 300 ± 2 K でスケーリングし、9.7 ps 平衡化した後に 9.7 ps 分のトラジェクトリを用いた。構造緩和する過程は 0.3 ps 分のトラジェクトリ 100 本から解析を行った。

【結果と考察】

R = H の分子の気相中における吸収・発光エネルギーについて、TD-BLYP 法、TD-B3LYP 法、GMCPT 法で求めた結果を Table 1 に示した。この吸収・発光には HOMO-LUMO 間の遷移が大きく寄与しているため、 S_1 状態の安定構造はキノイド構造となり、発光エネルギーは約 0.4 eV と大きくストークスシフトする。実験では R = Pr の THF 中の吸収エネルギーは 2.94 eV であり、TD-B3LYP 法が比較的よく一致した。TD-BLYP 法では吸収エネルギーを小

Table 1. R = H の気相中の吸収・発光エネルギー(eV)

	TD-BLYP	TD-B3LYP	GMCPT	Exp. ^[a]
Absorption	2.60	2.96	3.11	2.94
Emission	2.26	2.53	2.71	2.81

a. R = Pr の THF 中の実験値^[1]

さく見積もり、計算コストを抑えるため励起配置に制限を課した GMCPT 法では吸収エネルギーを大きく見積もった。従って、吸収・発光エネルギーの評価には TD-B3LYP 法を用いることにした。

ケイ素原子が π 共役系に与える影響を調べたところ、LUMO で $\sigma^*(\text{Si-H})$ の反結合性相互作用が π 共役系に寄与し、吸収・発光エネルギーを約 0.2 eV 低下させることが分かった。また、ケイ素同士の位置が近い方が吸収・発光エネルギー共に小さくなることが明らかになった。

R = Pr では結晶構造が三斜晶であり、CPMD パッケージでは S_1 状態の構造最適化ができない上に振動子強度も得られない。また、TD-BLYP 法による計算しか行えず励起エネルギーを過小評価する。そこで、固体中の S_1 状態の構造に T_1 状態の構造を代用し、気相中と同様に Gaussian 09 で TD-B3LYP 法を用いて励起エネルギーを評価することにした。 T_1 構造の妥当性を確認するため、気相中における R = H について、 T_1 状態の安定構造が Gaussian 09 と CPMD パッケージではほぼ同じであること、 S_1 状態及び T_1 状態の構造が大きく変わらず、吸収・発光エネルギーも近い値をとることを確認した。また、固体中の分子が隣接分子から受ける寄与について調べたところ、励起エネルギーはほとんど変化しないことを確認した。

固体中の吸収・発光エネルギーを Table 2 にまとめた。固体中の励起状態は気相中と同様にキノイド型を安定構造とし、固体中の発光エネルギーは約 0.5 eV と大きくストークスシフトする。Scheme 1 に示した C1-C2 結合は基底状態で二重結合性を、励起状態では単結合性を示して特に大きく変化する。そこで、気相中の分子について CPMD 計算を行い、安定構造における C1-C2 結合長の分布を調べた結果を Fig. 1 に示した。結合長の平均値は気相中における基底状態と励起状態の安定構造の結合長 1.38 Å と 1.44 Å にそれぞれよく一致し、温度の上昇に従って結合長の分布が広がる。励起状態における構造緩和過程について 100 本のトラジェクトリを解析したところ、50K では励起状態における最安定の結合長に 7 fs 程度で緩和するという結果が得られた。また、C1-C2 結合の振動モードは余剰な熱を 20 fs 程度で失うことが分かった。

緩和過程の詳細な比較については当日報告する。

Table 2. 固体中の吸収・発光エネルギー (eV)

	In solid	Exp. in solid
Absorption	2.90	—
Emission	2.41	2.61

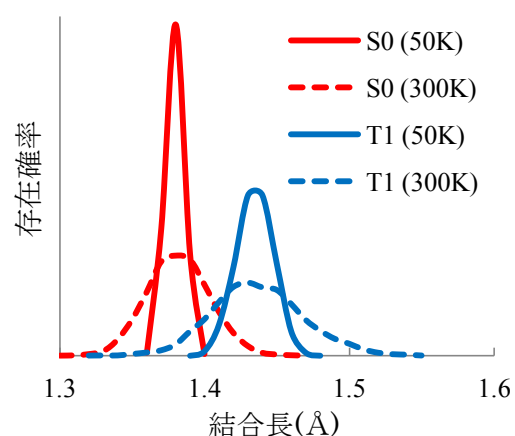


Fig.1. 結合長の分布

【文献】

- [1] H. Yamada, C. Xu, A. Fukazawa, A. Wakamiya, S. Yamaguchi, *Macromol. Chem. Phys.*, **210**, 904 (2009).
- [2] R. Car and M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.*, **55**, 2471 (1985).

4P-090

Elongation 法によるヘテロナノチューブの電子状態に関する理論的研究 (九大院・総理工¹、SCNU²、JST-CREST³)

筒井亮太¹、Liu Kai¹、折本裕一¹、Feng Long Gu^{2,3}、青木百合子^{1,3}

A theoretical study on electronic structures of heteronanotubes by elongation method

(Kyushu Univ¹., SCNU², JST-CREST³)

Ryota Tsutsui¹, Liu Kai¹, Yuuichi Orimoto¹, Feng Long Gu^{2,3}, Yuriko Aoki^{1,3}

【序】 カーボンナノチューブ(Carbon nanotubes:CNTs)をヘテロ元素で置換した構造を持つヘテロナノチューブは、CNTs とは違った物性を持つ。特に隣合う炭素原子を窒素とホウ素で交互に置換した構造を持つBNナノチューブ(Boron Nitride nanotubes:BNNTs, Figure 1)は、CNTs に比べて高い熱的安定性や化学的安定性を持ち、またその電気的特性は極めて異なっている。CNTs が金属及び半導体的な性質を示すのに対して、BNNTs は基本的に約 5.5eV のバンドギャップを持つ絶縁体である^[1]。このような特性の解析のために、量子化学的なアプローチが行われてきたが、軸方向長さがマイクロメートルオーダーにまで達する巨大系の電子状態解析は、従来の *ab initio* な方法では困難である。当研究室ではこのような巨大系に対する、高精度かつ高効率な計算手法として、*ab initio* 理論的重合法・Elongation 法を開発し、改良を重ねてきた^[2]。本研究では、Elongation 法を様々な構造のBNNTs のエネルギー計算に対して適用し、その電子状態の解析を試みた。

【理論】 Elongation 法は高分子の重合反応のアイデアを元にしてしている。Figure 2 に Elongation 法の手続きの概略図を示す。まず、任意の大きさの出発クラスターに対して Hartree-Fock 方程式を解くことで、正準分子軌道(CMOs)を得る。次に得られた CMOs に対してユニタリー変換を行い、予め定めた Frozen 領域と Active 領域に軌道を局在化させて領域局在化軌道(RLMOs)を得る。Attacking monomer となるフラグメントは Frozen 領域から十分に離れているので、Active 領域とフラグメントの相互作用のみを考えても全エネルギーに影響を与えない。すなわち、Fock 行列の次元を落

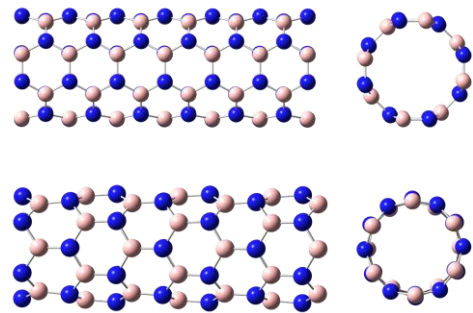


Fig. 1 (4,4) BNNT (armchair 型, 上) と (6,0) BNNT (zigzag 型, 下) の構造

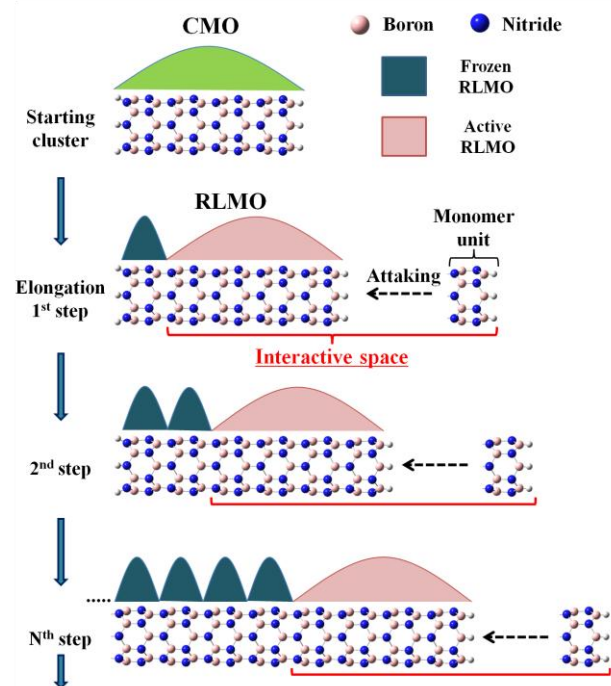


Fig. 2 Elongation 法における手続きの概略図。
CMO は正準分子軌道、RLMO は領域局在化軌道

とした計算が可能になり、計算が高速化する。伸長反応を進めていっても相互作用領域の大きさは変わらないので、サブ $O(N)$ スケールでの計算が可能となる。さらなる高速化の手法として、当グループで開発された Cutoff-Elongation 法がある^[3]。この方法では、フラグメントから一定以上距離の離れた Frozen 領域の軌道を Cutoff することで高速化を実現している。

【結果】 (4,4)と(6,0)のカイラリティを持つ2種の BNNT について計算を行った。電子状態計算は RHF/STO-3G レベルで行い、1 ユニットはそれぞれ B_8N_8 、 $B_{12}N_{12}$ とした。出発クラスターを $N=6$ とし、ユニットを1つずつ増やしていき $N=19$ まで伸長させた。 $N=13$ となった時点で軌道のカットオフを行っている。Elongation 法の計算精度の検討のために、各ステップにおいて同様の設定で従来法における計算を行った。

Table 1 及び 2 にそれぞれの構造におけるエネルギー計算の結果を示した。 E_{ELG} は Elongation 法におけるエネルギー、 E_{CONV} は従来法におけるエネルギーで、 $\Delta E/atom$ を $(E_{ELG} - E_{CONV})/原子数$ と定義することで、計算精度の指標とした。(4,4)及び(6,0)の両構造において $\Delta E/atom$ の値は 10^{-8} から 10^{-10} のオーダーになっており、非常に高い精度で計算を実行できている事が分かる。このことから、BNNTs の

電子状態解析において、Elongation 法が信頼出来る計算手法であると言える。発表当日はより大きな基底関数での検討や、電場に対するエネルギーの応答を見る Finite-Field 法を当手法に応用した Elongation-FF 法により BNNTs の NLO 特性に関する解析を行った結果を示す予定である。

【参考文献】

- [1] D. Golberg, Y. Bando, C. Tang, and C. Zhi, *Adv. Mater.* **19**, 2413-2432 (2007)
- [2] A. Imamura, Y. Aoki, and K. Maekawa, *J. Chem. Phys.* **95**, 5419-5431 (1991).
- [3] J. Korchowicz, F. L. Gu, A. Imamura, B. Kirtman, and Y. Aoki, *Int. J. Quantum Chem.* **102**, 785-794 (2005)
- [4] W. Chen, G. Yu, F. L. Gu, and Y. Aoki, *J. Phys. Chem. C* **113**, 8447-8454 (2009).

Table 1 (4,4)BNNT における Elongation 法と従来法のエネルギー計算の比較

Number of units	Number of atoms	Energy (a.u.)		$\Delta E/atom$ (a.u.)
		E_{ELG}	E_{CONV}	
6	112	-3765.7529734821	-3765.7529734821	0.000E+00
7	128	-4391.9389523269	-4391.9389523269	2.312E-10
8	144	-5018.1249306048	-5018.1249306711	4.604E-10
9	160	-5644.3109085639	-5644.3109086737	6.863E-10
10	176	-6270.4968863360	-6270.4968864941	8.985E-10
11	192	-6896.6828639944	-6896.6828642046	1.095E-09
12	208	-7522.8688415825	-7522.8688418462	1.268E-09
13	224	-8149.0548187888	-8149.0548194427	2.919E-09
14	240	-8775.2407962779	-8775.2407970087	3.045E-09
15	256	-9401.4267737676	-9401.4267745561	3.080E-09
16	272	-10027.6127512435	-10027.6127520897	3.111E-09
17	288	-10653.7987287080	-10653.7987296138	3.145E-09
18	304	-11279.9847061663	-11279.9847071314	3.175E-09
19	320	-11906.1706836192	-11906.1706846441	3.203E-09

*[4]

Table 2 (6,0)BNNT における Elongation 法と従来法のエネルギー計算の比較

Number of units	Number of atoms	Energy (a.u.)		$\Delta E/atom$ (a.u.)
		E_{ELG}	E_{CONV}	
6	156	-5641.7295638111	-5641.7295638111	0.000E+00
7	180	-6580.9347484942	-6580.9347487575	1.463E-09
8	204	-7520.1399627586	-7520.1399636792	4.513E-09
9	228	-8459.3451953119	-8459.3451972159	8.351E-09
10	252	-9398.5504396528	-9398.5504427921	1.246E-08
11	276	-10337.7556918767	-10337.7556964400	1.653E-08
12	300	-11276.9609495434	-11276.9609556746	2.044E-08
13	324	-12216.1662113133	-12216.1662188861	2.337E-08
14	348	-13155.3714756982	-13155.3714850069	2.675E-08
15	372	-14094.5767421727	-14094.5767532993	2.991E-08
16	396	-15033.7820102533	-15033.7820232522	3.283E-08
17	420	-15972.9872795850	-15972.9872944943	3.550E-08
18	444	-16912.1925498986	-16912.1925667532	3.796E-08
19	468	-17851.3978210053	-17851.3978398310	4.023E-08

*[4]

4P091

量子輸送現象におけるシアニドおよびイソシアニドの アンカーとしての影響

(九大先導研) 古賀 惇也, 辻 雄太, 吉澤 一成

Orbital Control of Single-Molecule Conductance Perturbed by π -accepting Anchor Groups: Cyanide and Isocyanide

(IMCE Kyushu Univ.) Junya Koga, Yuta Tsuji, and Kazunari Yoshizawa

【序】単一分子デバイスは近年限界が指摘されつつあるシリコンベースの半導体デバイスにとって代わる次世代のデバイスとして注目を集めている[1]。単一分子デバイスにおいて非常に重要な要素としてアンカー部位がある。アンカー部位は、単一分子を電極と接合させる役割を担い、この部位が電子輸送物性に与える影響は大きい。代表的なアンカー部位として、金と強く相互作用するチオール基 (-SH) が広く採用されてきた。しかし、吸着構造の変動性に関する問題などが指摘され、他の官能基を用いた研究が近年のトレンドとなっている[2]。本研究では、強力な電子吸引基であるシアニド (-CN) およびイソシアニド (-NC) をアンカー部位として用いた場合の単一分子の電気伝導度特性をヒュッケル法および密度汎関数法レベルの非平衡グリーン関数法を用いて理論的に検討し、これらのアンカー部位が電子輸送物性に与える影響を分子軌道の観点から明らかにすることを目的としている。

【計算方法】近年、フロンティア軌道の位相と振幅から単一分子の電子輸送物性を定性的に予測する規則が提案されている[3]。効果的な電子輸送が起きるためには以下の2つの条件を満足する必要がある。(1) HOMO と LUMO の振幅が大きい原子を電極に接続しなければならない、(2) 電極に接続される2原子上の分子軌道係数の積の符号が HOMO と LUMO で異なっていなければならない。アンカー部位としてチオール基を用いた場合においても同様の予測が有効であることが報告されている[4]。

本研究では、図1に示した4つの分子に対し解析を行った。まず、これらの分子のヒュッケル分子軌道に上の規則を適用し、それぞれの電子輸送について定性的予測を行った。続いて、ヒュッケル法と非平衡 Green 関数法を組み合わせた NEGF-HMO 法を用いた電気伝導の計算を行い、定性的予測との比較を行った。定量的な解析として、密度汎関数理論と非平衡 Green 関数法を組み合わせた NEGF-DFT 法を用いた計算を行い、定性的予測との比較を行った。

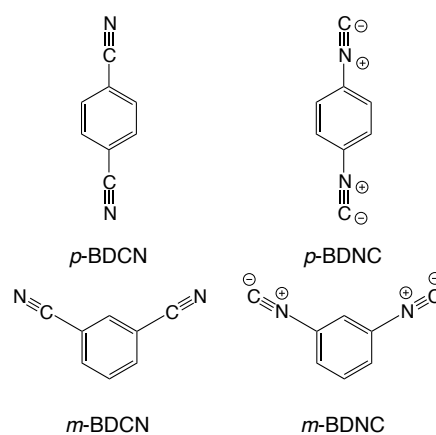


図 1. 計算モデル

【結果と考察】

図2にBDCNのパラ体とメタ体のヒュッケル法で計算したフロンティア軌道を示す。上述の規則をこれらの軌道に適用するとパラ体ではHOMOとLUMOのコンダクタンスへの寄与は互いに強め合うもので、メタ体では打ち消し合うものであることが分かる。従って、パラ体はメタ体に比べ高いコンダクタンスを持つと予測できた。これは、BDNCの場合でも同様であった。

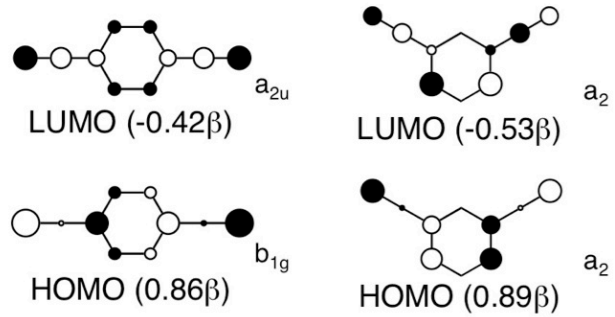


図 2. BDCN のフロンティア分子軌道

図3にBDCNのパラ体とメタ体に対し、NEGF-HMO法およびNEGF-DFT法で計算した電子の透過確率を示す。図3(a)では、フェルミエネルギーの位置 ($E = 0$) で、メタ体の透過確率が0へと落ち込んでいることが分かる。また、図3(b)においても、フェルミエネルギー近傍にて透過確率はパラ体の方がメタ体に比べ、大きい値を示した。同様の結果が、BDNCの場合においても得られた。これらの結果はヒュッケル分子軌道を用いた定性的予測とよく一致する。フロンティア軌道の位相と振幅を用いた定性的なコンダクタンスの予測が、シアニドおよびイソシアニドをアンカー部位として用いた場合においても有効であることが明らかとなった[5]。

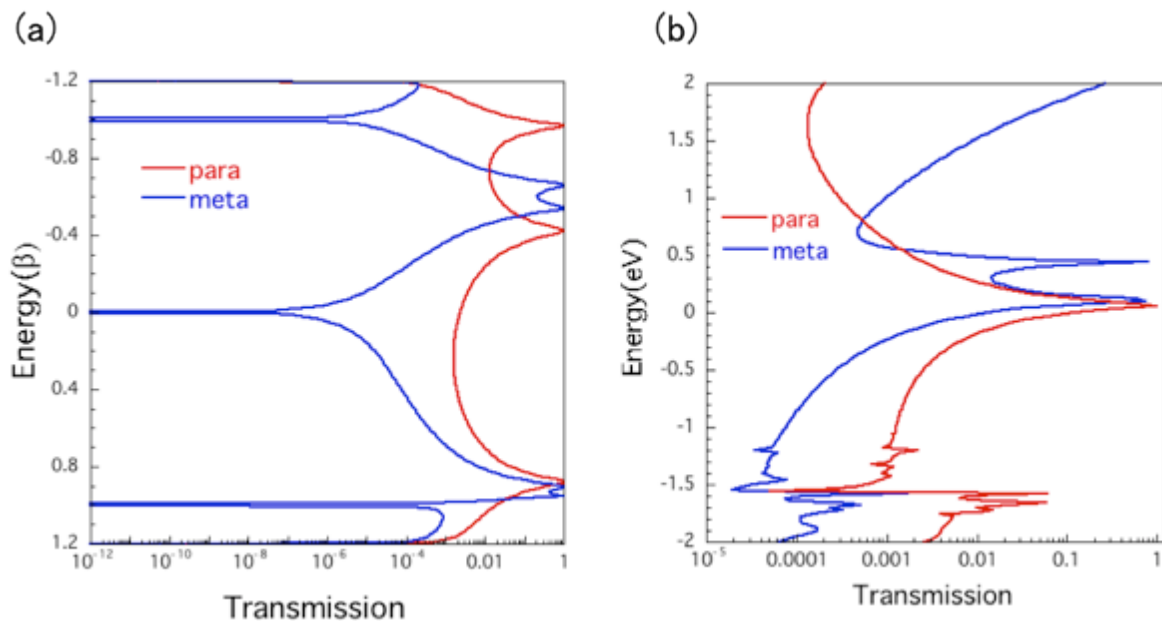


図 3. (a) NEGF-HMO 法および (b) NEGF-DFT 法により求めた電子の透過確率

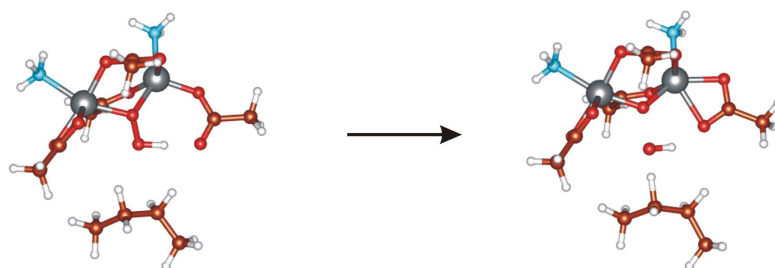
- [1] Chen, F.; Tao, N. *J. Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 429.
- [2] Li, Z.; Borguet, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 63.
- [3] Yoshizawa, K.; Tada, T.; Staykov, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9406.
- [4] Tsuji, Y.; Staykov, A.; Yoshizawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5955.
- [5] Koga, J.; Tsuji, Y.; Yoshizawa, K. *J. Phys. Chem. C*, under revision.

Quantum chemical DMRG study of biological dinuclear metal complexes: Δ^9 desaturase and $\{[\text{Cu}(\text{NH}_3)_3]_2\text{O}_2\}^{2+}$ complex

(Institute for Molecular Science¹) Jakub Chalupský¹, Yuki Kurashige¹, Takeshi Yanai¹

We present quantum chemical study of two biologically relevant dinuclear transition metal complexes based on DMRG-CASSCF and DMRG-CASPT2 calculations. These methods, allowing us to use sufficiently large active spaces for dinuclear complexes, can provide useful information about electronic structure of low-lying states as well as the energetics of studied processes. We address two problems in this poster, barrier height of one of the reactions in catalytic cycle of Δ^9 desaturase and energetics of isomerization of $\{[\text{Cu}(\text{NH}_3)_3]_2\text{O}_2\}^{2+}$ complex.

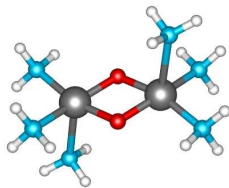
Stearoyl-ACP Δ^9 desaturase is the non-heme iron-containing enzyme involved in fatty-acid metabolism and its regulation in plants, which catalyzes the conversion of the saturated stearic-acid chain into the unsaturated oleic-acid chain. It undergoes multi-step catalytic cycle, whose mechanism is under investigation by the experiments as well as theoretical DFT-based QM/MM calculations. Although several alternatives of its mechanism have been already revealed by theory, reliable prediction of the barrier height for one of the key steps – abstraction of the first hydrogen atom from the saturated stearic-acid chain – seems to be very difficult to make using DFT or conventional CASSCF/CASPT2 approaches. We thus provide a study of height of this barrier based on DMRG-CASSCF/CASPT2 methodology, which allows for qualitatively correct description of the electronic structure of the active site. We have found that this type of calculations is practically feasible even for such a large system (model of active site involves almost 70 atoms), and it provides very important results. Our DMRG-CASPT2 calculations have shown that from the two alternatives of the mechanism studied so far, one (so called “protonated” version of the mechanism, geometry change



during the studied step is shown in the figure) is significantly more favored than the other (water-containing version). Although a lot of work still needs to be done for other alternatives of the mechanism of catalytic cycle of Δ^9 desaturase, already these first obtained results seems to be very promising, and we expect this project to be a highly important application of DMRG approach to biologically relevant chemical problems.

Another interesting problem is the energy of isomerization between bis(μ -oxo) and peroxo forms of $\{[\text{Cu}(\text{NH}_3)_3]_2\text{O}_2\}^{2+}$ complex, which are mimicking structural motives in various copper-containing enzymes, for example tyrosinase. Accurate predictions of the relative energies of these structures have been shown to be extremely difficult to make by nowadays theoretical methods – they seem to require either RASPT2 with the size of active space practically at its limit, or CCSD(T) including corrections for

multiconfigurational character of the reference wave function. We thus consider the problem of energetics of isomerization of $\{[\text{Cu}(\text{NH}_3)_3]_2\text{O}_2\}^{2+}$ complex (in the figure) to be an important case for testing the applicability of DMRG approach on systems, which



require including many orbitals on one center in the active space (Cu 3d and 4d shell – 10 orbitals on a single atom), because it is expected from the principles of DMRG that this type of systems might be problematic to describe correctly. This study thus should provide important information about way of dealing with such systems and possible limitations of DMRG-CASSCF/CASPT2 approach, which could be of high importance to the theoretical chemists in this field.

DNA 伸長反応についての ONIOM 計算

(筑波大院・化) 廣田 恵以、守橋 健二

ONIOM calculation on DNA elongation processes

(University of Tsukuba) Kei HIROTA, Kenji MORIHASHI

【序論】

DNA ポリメラーゼによる一本鎖 DNA 鎖の伸長過程で重要となる核酸塩基対の相互作用は興味深い計算対象である。核酸塩基対による $\pi-\pi$ スタッキングの存在は、伸長反応を行う上で大きく貢献すると考えた。そこで本発表では、ONIOM 法を用いた DFT 計算を行い、塩基間相互作用が大規模系での伸長反応にどのように寄与するかを明らかにした。DNA 鎖伸長反応については、ポリメラーゼの二つの Mg イオンの関与によるリンの五配位中間体を介した反応経路を採用した。核酸塩基対は cytosine-cytosine 対を計算し、この核酸塩基対を QM 部位に含むか否かで結果がどのように変化するかを比較、検討した。

【計算対象】

DNA 鎖伸長反応には Polymerase β (Pol β) が関与する。そこで、X 線結晶構造[1](PDB file: 2fmp)を基にして活性部位をモデル化したもの (図 1) を考え、これらを計算対象とした。

R_1 は本来 DNA が結合しており、今回のモデル化では糖五員環と核酸塩基対を 1 つだけ付加させ、残りは省略したものとなる。 R_2 も同様に糖五員環と核酸塩基対を付加して計算をしており、この R_1 と R_2 の核酸塩基対間で $\pi-\pi$ スタッキングが生じている。

本反応の酵素となる Pol β は 2 つの Mg^{2+} イオンを含んでおり、これが六配位構造を取ることによって求核攻撃をより起こりやすくしている。

【計算方法】

本反応における反応経路を DFT 計算により求め、本研究では汎関数系として $\pi-\pi$ スタッキングを評価できる M06-2X[2]を用いた。作成したモデルの総電荷は -3 として計算し、計算手法は M06-2X/6-31++G(d,p)//M06-2X/6-31G(d,p)で行った。また、比較対象として核酸塩基対を MM 部位とした計算も行い、計算手法は M06-2X/6-31++G(d,p)//ONIOM (B3LYP/6-31G(d):UFF)で行った。

本反応は primer の H が P_α の O に移り、 P_γ の O へと移動していく。中間体では P_α

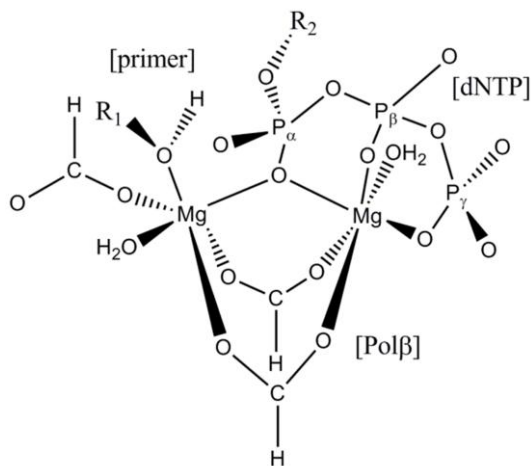


図 1. Pol β 複合体モデルの構造。 R_1 、 R_2 には核酸塩基が結合している。ここから、primer の酸素原子が P_α へと求核攻撃を行い、反応が進行して

を中心とした五配位中間体となっている。また遷移状態を経由して、終状態では primer からピロリン酸が解離する。各計算手法において得られた相対エネルギーを図 2 に示した。

【結果・考察】

始状態を基準とした計算の結果、中間体の構造が変化した。それに伴い、相対エネルギーの値も大きく変化をした。構造の変化は図 2 に示す通りである。

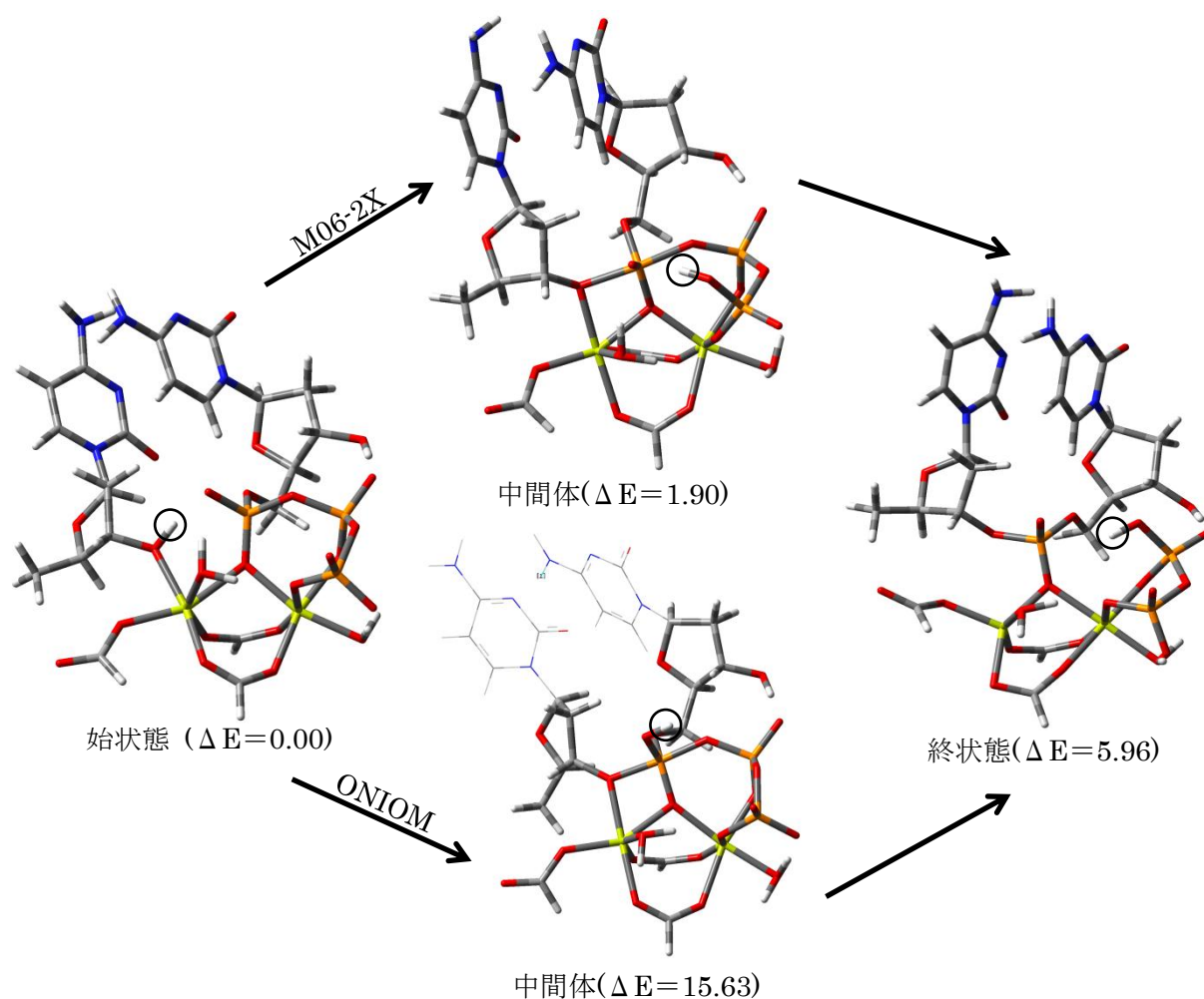


図 2. 計算手法による反応経路の比較 (kcal/mol)
黒丸で囲んだプロトンが転移することで反応が進行する。

このように中間体の構造が大きく異なり、活性化エネルギーについても変化が見られた。このことから、 π - π スタッキングの存在は計算手法によって大きく左右することが確かめられた。また大規模系に着手する際についても、 π - π スタッキングによる活性障壁の減少が無視できないものであるため、QM 部位の計算範囲についても大きく変化させる必要が出てくるのではないかと考えられる。

[1] V. K. Batra et al., *Structure*, **14**, 757 (2006).

[2] Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc*, **120**, 215 (2008).

4P094

RISM法を用いた *N*-acetylproline amide の円偏光二色性スペクトルに関する理論的研究

(神戸大院・シス情¹, 理研 AICS²) 北川 裕也¹, 秋永 宜伸², 天能 精一郎¹

Theoretical study of the circular dichroism spectra of *N*-acetylproline amide using RISM method

(Kobe Univ.¹, RIKEN AICS²) Yuya Kitagawa¹, Yoshinobu Akinaga², Seiichiro Ten-no¹

【序】

円偏光二色性(CD)スペクトルは分子の左右円偏光に対する吸光度の差に相当する物理量であり、分子の三次元構造の変化を鋭敏に反映する。このためキラル分子の同定やタンパク質の折り畳みなど、分子の構造解析に広く用いられている。また CD スペクトルは分子の構造だけでなく溶媒の種類など周辺環境にも強く依存するため、理論計算においては周辺環境も考慮する事が重要である。今回、*ab initio* 法に RISM 法を組み合わせることで、水溶液中の分子の CD スペクトルの計算を行なった。そして気相中及び水溶液中の分子の構造と溶媒効果について調べ、CD スペクトルにおける RISM 法の有効性を調べた。

対象分子は *N*-acetylproline amide(NAPA)である。NAPA はアミノ酸のプロリンの誘導体であり、もっとも単純なペプチドの周辺環境への依存性を調べるためのモデルの一つである。NAPA は Fig.1 の構造をしており、2つの二面角 γ 、 ϕ により2つのアミド基の配向が決まり、*cis* 及び *trans* 型の C₇、P_{II}、3₁₀ と呼ばれる配座異性体が生じる。これらはさらに二面角 ϕ の違いからそれぞれにアキシアル(Ax)/エカトリアル(Eq)配座が存在しうる。NAPA は CD スペクトルなどの分光実験から非極性溶媒中と水溶液中ではコンフォメーションが異なると考えられており、水溶液中の構造については現在も議論が行われている。これまでの NAPA に関する研究では Eq 配座のみを扱ったものであったが、今回は Ax 配座を含めて CD スペクトルへの寄与を調べた。

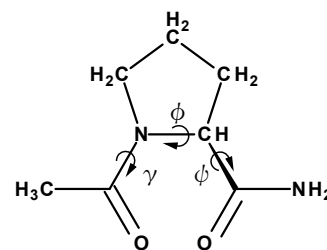


Fig.1 *N*-acetylproline amide (trans PII 配座)

【方法】

複数の NAPA の初期構造から、気相中及び水溶液中(PCM)にて MP2/cc-pVDZ で構造最適化を行なった。構造最適化により得られた各配座について、CC2/aug-cc-pVDZ で気相中、水溶液中の励起状態及び回転強度(R_n)の計算を行なった。 R_n の計算にはゲージ原点に依存しない速度表現を用いた。

$$R_n^v = \frac{1}{2\omega_n} \langle \Psi_0 | \hat{p} | \Psi_n \rangle \cdot \langle \Psi_n | \hat{I} | \Psi_0 \rangle$$

水溶液中における溶媒の影響は RISM-PT1 法[1]により計算した。パラメータは OPLSAA の TIP3P を使用した。

【結果・考察】

気相中において C7-Ax/Eq、310-Ax/Eq など 7 つの安定な配座が得られた。このうち最も安定な C7 配座について CD スペクトルの計算を行なった。計算および実験スペクトルを Fig2 に示す。C7-Ax、C7-Eq の CD スペクトルは共に 230 nm、190 nm 付近に負のピークが現れよく似た特徴を示した。しかしながら Eq 配座では 205 nm 付近に正のピークが見られ、実験スペクトルと一致しない。一方、Ax 配座のスペクトルは実験スペクトルとほぼ一致した。安定構造のエネルギーを比較すると Ax 配座の方が 1 kcal/mol 程度低いことから気相中では C7-Ax 配座がより支配的に存在し CD スペクトルへ寄与していると考えられる。

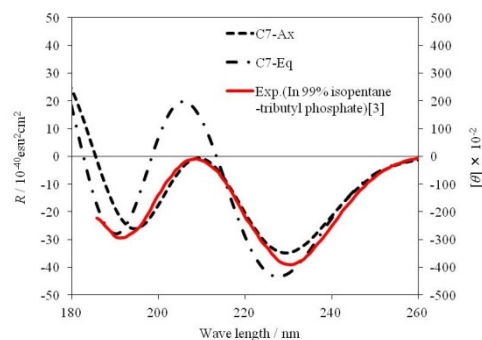


Fig.2 気相中の CD スペクトル

プロトン性極性溶媒中における NAPA の構造については未だ議論が行われている。水溶液中での構造最適化により C7-Ax/Eq、310-Ax/Eq、PII-Ax/Eq など 10 の配座が得られた。これらのうち trans 体の C7、PII、310 の Ax 及び Eq 配座について RISM-PT1(TIP3P)で溶媒効果を取り込んで CD スペクトルの計算を行なった。得られた CD スペクトルおよび実験スペクトルを Fig3 に示す。実験による NAPA の水溶液中の CD スペクトルは気相中などの非極性媒質中に比べ強度が弱い負のピークが見られるのが特徴である。気相中とは異なり水溶液中での計算では単一の配座で実験スペクトルに一致するものは見られない。これについては水溶液中では配座間の自由エネルギー差が小さくなり NAPA が有意に複数のコンフォメーションを取っていることが示唆される。

NAPA の気相中と水溶液中の CD スペクトルの違いが何に起因するのかを明らかにするため、水溶液中で最適化した PII-Eq の構造を用いて気相中の CD スペクトルを計算した。Fig.4 に計算結果を示す。気相中ではカルボニル基の $n\pi^*$ 遷移に基づくピークの赤方シフトや他の遷移についても変化が見られた。その結果、気相中で計算したものでは 235 nm、190 nm 付近に負のピーク、210 nm 付近に正のピークが現れた。このことから NAPA の気相中と水溶液中の CD スペクトルの違いは、コンフォメーションの変化と共に溶媒との相互作用による影響に起因していることが分かる。詳細については当日に発表を行う。

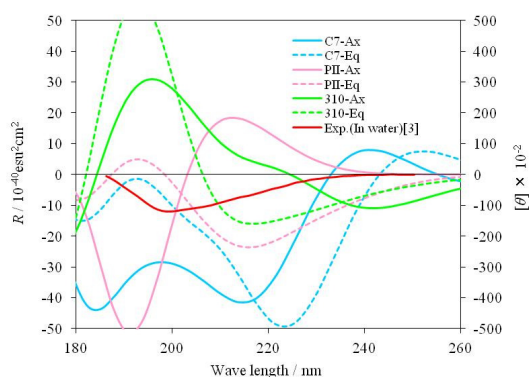


Fig.3 水溶液中の CD スペクトル

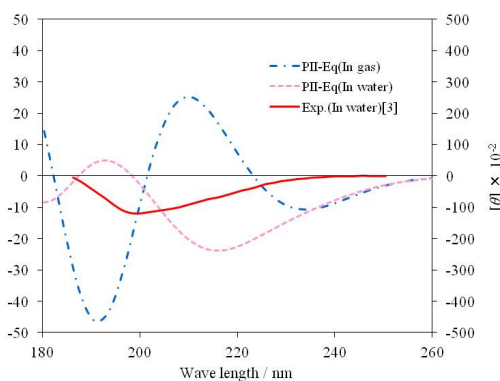


Fig.4 PII 配座における気相中と水溶液中の CD スペクトルの比較

References

- [1] S. Ten-no, J. Jung, H. Chuman, and Y. Kawashima, *Mol. Phys.*, **108**, 327 (2010).
- [2] Y. Kitagawa, Y. Akinaga, Y. Kawashima, J. Jung, S. Ten-no, *Chem. Phys.*, **401**, 95 (2012).
- [3] V. Madison and J. Schellman, *Biopolymers*, **9**, 511 (1970).

4P-095

中性条件に基づく新規静電ポテンシャルの開発

(近畿大学、先端技術総合研究所 高圧力タンパク質研究センター) 米澤 康滋

A long range electrostatic Potential relied on charge neutrality

(*High Pressure Protein Research Center, Institute of Advanced Technology, Kinki University*)

Yasushige Yonezawa

【序】

分子シミュレーションにおいて長距離静電クーロン相互作用の寄与は大変大きくシミュレーション結果を左右することが知られている。すなわち分子シミュレーションにおけるクーロン相互作用の取り扱いが極めて重要である。クーロン相互作用の有効作用領域は無限大であるが実際の分子シミュレーションで無限遠からの寄与を取り扱うことは不可能であり、その効果の適切な評価に関しては現在まで様々な手法が開発されて来た。比較的小さな孤立系ではすべての対象原子及び分子を考慮することが可能であるが、大きな孤立系では cutoff 法やマルチポール展開法等が使われている。また周期系では無限に続く周期系の影響を考慮し得る Ewald 法やその高速フーリエ変換を用いた高速計算版である Particle Mesh Ewald (PME) 法が標準法として頻用されている。

近年、計算機性能の向上に伴って蛋白質などの大規模分子シミュレーションが行われるようになって来た。これらの大規模分子シミュレーションは顕な溶媒分子を含むことが多くこれらの系の原子数は数百万以上に及ぶこともある。このような大規模系の周期的境界条件下での計算は通常、並列計算機を用いて計算される。ところが PME 法で用いられている高速フーリエ変換法は、大規模な並列計算には対応が難しいという困難を抱えている。また cutoff 方は対象原子に相互作用する原子を球対称な有限範囲内に制限して計算する方法で大規模並列計算に大変適している手法であるが、この方法を単純に分子シミュレーションの長距離クーロン相互作用に適応すると深刻なアーティファクトを生じて信頼性のある分子シミュレーションを遂行できないことが良く知られている。

Wolf とその共同研究者は、1999 年に新規なクーロン相互作用計算法を提案した。彼らの方法は、cutoff 法計算時に cutoff 半径内の電荷がゼロとなる時にそのエラーが大変小さく抑制される観測事実を基に考案された。Wolf 等は、中心となる対象原子に関して cutoff 半径内でクーロン相互作用する電荷の延長線上の cutoff 球上に反対電荷を持つカウンター点電荷を置いて cutoff 半径内の電荷を見かけ上無くす事でこの電荷中性条件を満たす方法を考案した。

さらに彼らは電荷中性条件だけでは消せない cutoff 長に依存するポテンシャル振動を、補誤差関数でポテンシャルダンピングすることで抑制した。彼らのポテンシャル（以下、Wolf ポテンシャル）は孤立系や周期系に適用可能で、生体高分子系を含むクーロン相互作用する様々な系で Ewald 法や PME 法の結果を安定して再現できることが検証されている。

本発表では、Wolf の中性電荷条件のみに基づく新規なクーロン相互作用計算方法について報告する。この新規クーロン相互作用法は Wolf ポテンシャルで使われた補誤差関数によるポテンシャルダンピングを必要としないので、従来の Wolf ポテンシャルによる計算法よりも高速な計算が可能である。

【理論・計算実験】

Wolf ポテンシャルと本報告の新規ポテンシャルを以下に示す。

$$E_{Wolf} = \sum_{i=1}^N \sum_{\substack{j(>i) \\ r_{ij} < R_c}} q_i q_j \left[\frac{\text{erfc}(\alpha r_{ij})}{r_{ij}} - \lim_{r_{ij} \rightarrow R_c} \left\{ \frac{\text{erfc}(\alpha r_{ij})}{r_{ij}} \right\} \right] - \left(\frac{\text{erfc}(\alpha R_c)}{2R_c} + \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \right) \sum_{i=1}^N q_i^2$$

$$E_{Total} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{\substack{j \neq i \\ r_{ij} < R_c}} q_i q_j \left\{ \frac{1}{r_{ij}} - \frac{\text{erf}(\alpha R_c)}{R_c} - \frac{1}{R_c^2} (R_c - r_{ij}) \right\} - \sum_{i=1}^N q_i^2 \frac{\text{erf}(\alpha R_c)}{R_c}$$

E_{Wolf} は Wolf ポテンシャルの、 E_{Total} は本報告の新規ポテンシャルで計算される全エネルギーである。 N は電荷を持つ全原子数を示す。 erfc は補誤差関数、 erf は誤差関数である。 R_c は cutoff 長を表す、 α はポテンシャルのパラメーターで Wolf 法に於いてはポテンシャルのダンピングファクターを示し、本報告の新規ポテンシャルではカウンター電荷の分布度合いを表している。本報告ポテンシャルの誤差関数項は、Wolf の電荷中性条件の物理的意味を深く考慮することで Wolf 等が使用したカウンター補正点電荷を、広がりのあるガウス型電荷に変更した結果得られたものである。本報告の新規ポテンシャルでは、計算負荷の高い誤差関数（補誤差関数も同様）を計算の初めに一回のみ計算して保持しておくだけで良い、一方、Wolf ポテンシャルではポテンシャル計算毎にその負荷の高い補誤差関数の計算を繰り返す必要がある。

【結果と考察】

本新規ポテンシャルを様々な系に適用して、PME 法と比較することでその評価を行った。その結果、本新規ポテンシャルは安定な分子シミュレーションを実現しかつ、PME 法の結果を大変よく再現できることを示すことができた。計算結果の詳細と考察については当日詳しく報告を行う。

CD 法に基づくタンパク質全電子カノニカル分子軌道計算プログラムの開発

(東大生研)平野 敏行, 佐藤 文俊

Development of canonical molecular orbital calculation program for proteins using Cholesky decomposition

(Institute of Industrial Science, the University of Tokyo)

Toshiyuki HIRANO, Fumitoshi SATO

【概要】

分散メモリ型並列計算機において、大規模タンパク質の全電子カノニカル分子軌道計算を行うためには、計算に必要な大規模行列を各計算ノードに分散保持する必要がある[1]。Kohn-Sham 行列におけるクーロン項ならびに Fock の交換項の行列要素を求める際に、計算律速ルーチンの一つである 4 中心 2 電子積分が必要であるとともに、疎とはみなせない密度行列要素を参照しなければならない。したがって、大規模分子の全電子カノニカル分子軌道計算では、高速かつ高度に並列化された 4 中心 2 電子積分計算に加え、分散保持した大規模な密度行列に対する並列性能の良いアクセスが求められる。

本研究では、次世代スーパーコンピュータ「京」をはじめとする、分散メモリ型並列計算機に適したカノニカル分子軌道計算プログラムの開発を目的として、コレスキー分解[2]を用いた並列計算法を開発・実装した。巨大メモリを必要とするコレスキー分解法であるが、その行列を縮約し、また大規模行列を分散保持することにより、その欠点を克服することができた。

【コレスキー分解による大規模電子状態計算】

原子軌道のペア $N_{AO-pairs}$ の次元を持つ、4 中心 2 電子積分を行列要素とする行列 \mathbf{V} は正値対称行列であり、コレスキー分解によりランク N_{CD} の行列 \mathbf{L} に分解できる。

$$V_{pq,rs} = (pq|rs) \approx \sum_I^{N_{CD}} L_{pq}^I L_{rs}^I$$

ここで p, q, r, s は原子軌道のインデックスをあらわす。このときコレスキー分解による計算誤差は以下のように求められ、任意の閾値 δ に対して計算精度を設定することができる。

$$\left| (pq|rs) - \sum_I^{N_{CD}} L_{pq}^I L_{rs}^I \right| \leq \delta$$

ここで L のサイズは $N_{AO-pairs} \times N_{CD}$ となり、巨大な行列になる。そこで本研究では、CDAM 法[3]とピボット CD 法[4]を組み合わせることにより、行列サイズを縮小した。すなわち CDAM 法では、以下の条件式

$$V_{pq,pq} = (pq|pq) \geq \tau$$

で生き残った原子軌道ペア (pq) から構成される行列 \mathbf{V} に対してコレスキー分解を行う。これは Schwartz の不等式でのスクリーニング[5]に相当する。コレスキー分解は、ピボット CD 法によ

り、なるべくランク N_{CD} が少なくなるようにコレスキーベクトルを求める。計算コストの高い 2 電子 4 中心積分は、コレスキー分解処理に必要なタイミング (on-the-fly) で求めることができるため、余計な積分計算が発生しない。なお、計算途中で必要なコレスキーベクトルは、行ベクトルとして各プロセスに分散して保持している。これにより、計算可能なサイズが、各計算ノードではなく、計算機全体に搭載されたメモリ容量に依存することになるとともに、ロードバランスの均等化を図っている。

コレスキー分解法において、クーロン項 \mathbf{J} ならびに Fock の交換項 \mathbf{K} は以下のように求められる [3]。

$$J_{pq} = \sum_{rs} (pq, rs) P_{rs} \approx \sum_{rs} \sum_I L_{I,pq} L_{I,rs} P_{rs}$$

$$K_{pq} = \frac{1}{2} \sum_{rs} (pr, qs) P_{rs} \approx \sum_i \sum_I X_{I,pi} X_{I,qi}$$

$$X_{I,pi} = \sum_r L_{I,pr} Q_{ri}$$

$$P_{pq} = \sum_J Q_{p,J} Q_{q,J}$$

SCF 繰り返し計算におけるクーロン項 \mathbf{J} ならびに Fock の交換項 \mathbf{K} の計算において、シンプルな行列演算のみで求めることができ、並列計算機に適した、ScaLAPACK[6]などの線形演算ライブラリを利用することができる。均等なロードバランスを取ることが難しい、大域密度行列のアクセスと分子積分計算が必要ないことも長所の一つである。

本手法によるコレスキー分解法では、計算精度を左右する閾値は、 δ と τ の 2 つ存在する。適切な閾値を決定するために、いくつかの分子において、これまでの update 法を用いた SCF 計算と本手法を比較した。その結果、分子積分のカットオフ値を 1.0×10^{-10} に設定した計算結果と同程度の計算精度を保つためには、 $\delta = 1.0 \times 10^{-10}$ 、 $\tau = 1.0 \times 10^{-4}$ が妥当であることがわかった。

当日は、上記コレスキー分解を用いた電子状態計算法の各アルゴリズム、計算精度、必要な計算機資源について紹介するとともに、具体的なタンパク質をモデルとした本手法の計算例を示す。

【参考文献】

- [1] 平野, 千葉, 佐藤, 日本シミュレーション学会論文誌, **1**, 50, (2009).
- [2] F. Aquilante, L. Boman, J. Boström, H. Koch, R. Lindh, M. A. Sánchez, T. B. Pederson, *LinearScaling Techniques in Computational Chemistry and Physics*, 301, 2011.
- [3] Y. Okiyama, T. Nakano, K. Yamashita, Y. Mochizuki, N. Taguchi, S. Tanaka, *Chem. Phys. Lett.*, **490**, 84 (2010).
- [4] H. Harbrecht, M. Peters, R. Schneider, *Appl. Num. Math.*, **62**, 428 (2012).
- [5] M. Häser, R. Ahlrichs, *J. Comput. Chem.*, **10**, 104, (1989)
- [6] <http://www.netlib.org/scalapack/>

4P097

OEC による S_0 から S_4 状態までの水分子酸化機構に関する理論的研究
(三重大院工) 市野智也・三谷昌輝・吉岡泰規

Theoretical study on oxidation of water molecule from S_0 to S_4 states catalyzed by OEC
(Mie Univ.) Tomoya Ichino・Masaki Mitani・Yasunori Yoshioka

[序] 近年、太陽光エネルギーの利用の観点から光合成の仕組みに関心がもたれている。大気中の酸素分子は光エネルギー吸収で駆動する水の四電子酸化反応 ($2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4\text{e}^-$) で生成される。この反応は活性中心に CaMn_4O_x クラスタをもつ酸素発生複合体 (OEC) に触媒される。電子とプロトンを段階的に放出しながら S_0 から S_4 の 5 つの酸化状態を経由する OEC の触媒サイクル (Kok サイクル) が提案されているが、反応中間体に関するデータが不足しているため反応機構は未だ確立されていない。

酸素発生は $S_4 \rightarrow S_0$ 遷移で起こるとされていることから、 S_4 状態あるいは S_0 への遷移の間で O-O 結合が生成すると想定される。しかしながら、 S_4 状態は他の S 状態に比べ分光学的解析が困難なため、分子構造・酸化状態は明らかにされていない。さらに、 S_3 あるいは S_4 状態で Mn(V)-oxo 結合や Mn(IV)-oxyl 結合といった高原子価 Mn-O 結合の生成が必要とされ、この活性種と Ca^{2+} イオンに配位する水 (OH^-) あるいは第二配位圏にある水との間で O-O 結合が生成されると提案されているものの、基質水分子の位置が不明瞭であるためその詳細は謎である。

2011 年に報告された高解像度 X 線構造は OEC 中の水の位置を初めて明らかにし、水の酸化反応の解明に期待されている [1]。本発表では S_0 から S_4 状態までの分子構造と酸化状態を理論的に明らかにし、O-O 結合生成に関与する反応物を含めた S_0 から S_4 状態までの水の酸化反応機構を提案する。

[計算方法] 高解像度 X 線構造 (PDB ID: 3ARC) を利用し、 CaMn_4 クラスタを架橋する 5 つの O 原子はすべてオキソとしてモデル化し、Asp170・Glu333・Asp342・Ala344・Glu354 はギ酸イオンに、Asp61・Glu189 は酢酸イオンに、His190・His332・His337 はイミダゾールに、Tyr161 はフェノール (PhOH) に、Gln165 はホルムアミドに、Arg357 はグアニジウムイオンに置き換えた。Ca および Mn 原子に配位する 4 つの水を含めた計 9 つの水を含め、酸化反応に関与すると想定される水二分子に対して Kok サイクルに基づき脱プロトン化を行った。電子状態計算は低スピン状態に対して broken-symmetry 法を合わせた非制限 B3LYP 法で実行した。Mn 原子には Wachters の DZ 基底を、H・C・N・O・Ca 原子には 6-31G* 基底を使用した。構造最適化は CaMn_4O_5 クラスタ・水分子・PhOH の H 原子に対して行い、残りの原子は X 線構造の位置で固定した。すべての計算は Gaussian09 で実行した。

[結果・考察] 図 1 に OEC による S_0 から S_4 状態までの水の酸化反応機構を模式的に示す。図中の各 S 状態の Mn 原子の酸化数に対するスピン密度の値を表 1 に示す。 S_0 状態の酸化状態は (Mn1, Mn2, Mn3, Mn4) = (III, III, IV, III) として割り当てられ、もう一つの (II, III, IV, IV) 型ではない。 CaMn_3 キューブの外側にある Mn4(III) と Ca^{2+} イオンのそれぞれには水二分子が配位している。

S_1 状態へは Mn2(III) が Mn2(IV) へ酸化され、酸化状態は (III, IV, IV, III) となる。脱プロトン化は Ca^{2+} イオン上の水二分子ではなく、Mn4(III)- $\text{OH}_2(\text{W}2) \cdots \text{OH}_2(\text{W}6) \cdots \text{OH}_2(\text{W}7) \cdots \text{Asp61}$ の水素結合ネットワークを形成する W2 である。生成した OH^- は Mn4(III) に配位し、その配位距離は 1.835 Å である。

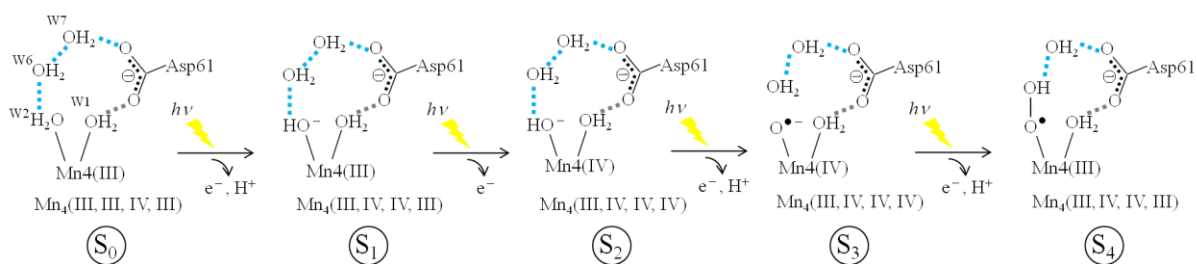


図 1. OEC による S_0 から S_4 状態までの水の酸化反応機構。点線は水素結合を表す。

S_2 状態へは $Mn4(III)$ が $Mn4(IV)$ へ酸化され、酸化数は (III, IV, IV, IV) となる。 $Mn4$ 原子の電荷の増大により $Mn4(IV)-OH^-$ 結合長は 1.782 \AA と短くなる。

S_3 状態へは $Mn4(IV)$ に配位する OH^- が脱プロトン化と一電子酸化されて oxyl ラジカル種 ($O^{\bullet-}$) となる。 $S_2 \rightarrow S_3$ 遷移では Mn 原子あるいは水誘導配位子の酸化を伴うとされているが、計算は Mn 原子が酸化され (IV, IV, IV, IV) 型になるのではなく、脱プロトン化と共に水誘導配位子 (OH^-) が酸化されると推測する。生成した $Mn4(IV)-O^{\bullet-}$ 結合長は 1.696 \AA である。oxyl ラジカルは $Mn4(IV)$ の不対電子と反強磁性的にカップリングしている。 $Mn4$ 原子に配位する $W2$ が oxyl ラジカル種まで酸化されることから、この水分子が基質水分子の一つであると考えられる。この oxyl 原子と他方の O 原子として可能性のある Ca^{2+} イオンに配位する水 ($W3$) および第二配位圏にある $W6$ との O 原子間距離はそれぞれ 3.212 \AA と 2.304 \AA であり、後者の方が著しく近い。 $S_0 \rightarrow S_1 \rightarrow S_2$ 状態の間、O ($W6$) 原子は O ($W2$) 原子から $2.64-2.86 \text{ \AA}$ も離れているが、 S_3 状態になると接近する。

S_4 状態の最適化構造を図 2 に示す。 $S_3 \rightarrow S_4$ 遷移で $Mn4(IV)-O^{\bullet-}$ 結合は Ca^{2+} イオンに配位する $W3$ ではなく第二配位圏の $W6$ と反応し、O-O 結合が形成される。 $W6$ の脱プロトン化を伴った OOH 基が中性の OOH ラジカルであること、および酸化状態が (III, IV, IV, III) であることから、 $S_3 \rightarrow S_4$ 遷移での一電子酸化とともに $Mn4(IV)$ から $Mn4(III)$ へと一電子還元が起きる。O-O 結合長は酸素分子の二重結合長 (1.21 \AA) より若干長い 1.318 \AA である。OOH ラジカルは $Mn4(III)$ の不対電子と反強磁性的にカップリングしている。この反応機構は、 S_4 状態で生成する $Mn4(IV)-oxyl$ ラジカル種が Ca^{2+} イオンに配位する水あるいは Ca^{2+} イオンと $CaMn_3$ キューブ外側の Mn 原子を架橋する O 原子と反応する機構とは異なる [2, 3]。

表 1. Mulliken の population 解析によるスピン密度

	S_0	S_1	S_2	S_3	S_4
$(C, 2S+1)^a$	(-1, 2)	(-1, 1)	(0, 2)	(0, 3)	(0, 2)
Mn1	-3.854	-3.910	3.898	3.898	3.900
Mn2	3.856	3.047	-3.073	-3.075	-3.064
Mn3	-2.940	-2.943	3.014	2.988	2.965
Mn4	3.899	3.895	-3.010	-2.857	-3.909
O ($W2$)				0.618	
				(-0.493) ^b	
OOH					0.992
					(-0.017) ^b

^a $(C, 2S+1)$ = (全電荷, スピン多重度). ^b O ($W2$) および OOH の電荷.

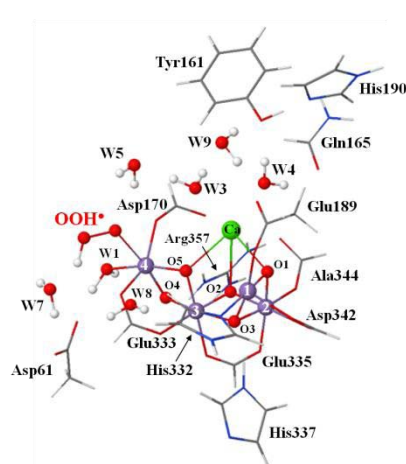


図 2. S_4 状態の最適化構造。

参考文献

- [1] Y. Umena et al., *Nature*, **2011**, 473, 55-61. [2] E. M. Sproviero et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 3428-3442. [3] P. E. M. Siegbahn, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 12, 1871-1880.

4P-098

プロスタサイクリン合成酵素とプロスタグランジン H₂ 複合体に関する

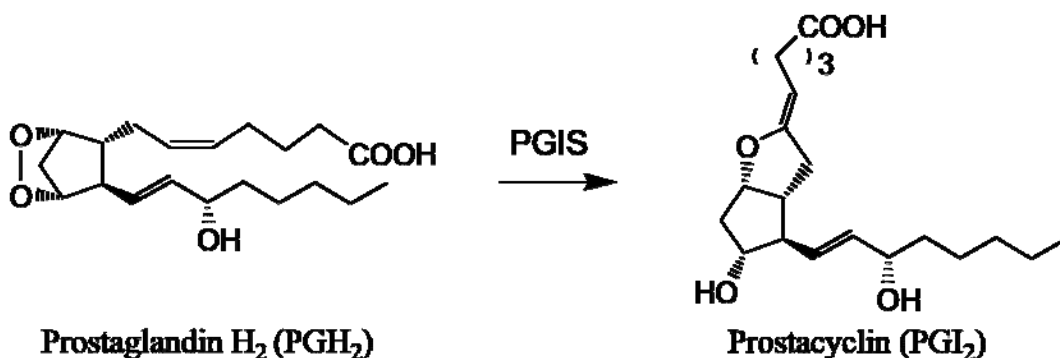
分子動力的研究

(茨城大理) 北條 貴之、渡部 良、吉村 誠慶、森 聖治

Molecular Dynamics Study of A Complex Between Prostaglandin H₂
and Prostacyclin Synthase

(Ibaraki Univ.) Takayuki Houjou, Ryo Watanabe, Takayoshi Yoshimura, Seiji Mori

<緒言>



Scheme 1 PGH₂ から PGI₂ への異性化反応

プロスタサイクリン合成酵素(PGIS)はプロスタグランジン H₂(PGH₂)からプロスタサイクリン(PGI₂)への異性化反応を触媒する P450(ステロイドの合成や薬物代謝に関与している重要なヘムタンパク質)の一種であり、酸素と還元型補酵素を必要としない。この反応のメカニズムは当研究室によって解明されたが、まわりのタンパク質や溶媒(水)の影響が考慮されていなかった¹⁾。本研究ではタンパク質や溶媒(水)の効果を考慮に入れ、PGH₂アナログと PGIS の複合体に関する分子動力学(MD)シミュレーションを行った。

<計算方法> 初期構造は、Minoxidil が結合したヒト由来の PGIS(PDB:3B6H (Resolution:1.62 Å))を使用²⁾。この構造から Minoxidil を取り除き、基質アナログ U46619(Figure 1)の、2D NOESY ¹H NMR のデータ³⁾と矛盾しない配座を作成し、AMBER プログラム(Ver.10・ff03,GAFF, TIP3P 力場)を使用し MD シミュレーション(3 ns)を行った。得られたスナップショットのうち NOESY のデータと矛盾しない構造を選び、U46619 を PGH₂に変えて MD シミュレーション(10 ns)を行った。

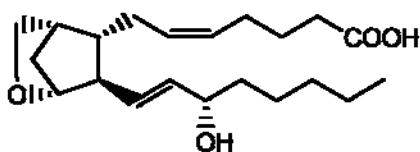


Figure 1 基質アナログ U46619



Figure 2 プロスタサイクリン合成酵素 (PDBID: 3B6H)

MD シミュレーション全体のエネルギーの平均値に近い構造を初期構造とし、QM 領域の全原子の位置から 14 Å 以上離れた水を取り除いて ONIOM(B3LYP:AMBER)法により、まず構造最適化を行った。

<結果>

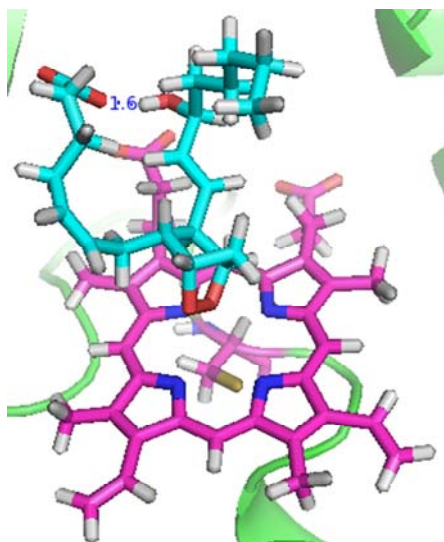


Figure 3 分子内水素結合あり
(2006.72 ps)

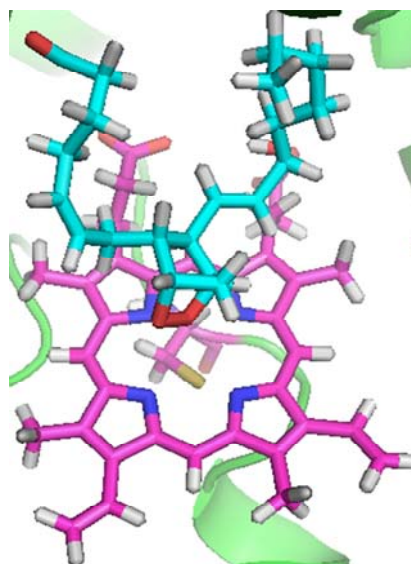


Figure 4 分子内水素結合なし
(9416 ps)

MD シミュレーション:PGH₂がへムに配位した状態で側鎖がフレキシブルに動く様子が見られた。4000 ps まで PGH₂の α 鎖のカルボキシル基と ω 鎖のヒドロキシ基との間で分子内水素結合を形成していた(Figure 3)が、シミュレーションが進むにつれて分子内水素結合は外れていった(Figure 4)。

ONIOM 計算:MD シミュレーションの結果より、PGH₂ が分子内で相互作用していない構造を 1 つ選び、ONIOM 法による構造最適化が終了した。その結果、鉄とエンドペルオキシド酸素の距離が 2.4 Å から 3.3 Å に離れた。おそらく、エンドペルオキシドのルイス塩基性が低いことが理由として考えられる。今後残りの 2 つの最適化も行い、Fe と酸素の距離が離れた原因を詳しく考察するとともに、反応機構解明に役立てる。

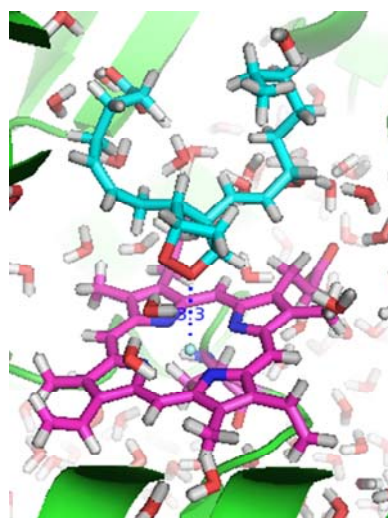


Figure 5 9416 ps の構造を初期構造とした ONIOM 法による最適化後の構造

- 1) T. K. Yanai, S. Mori, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4464-4473
- 2) C. W. Chiang, H. C. Yeh, L. H. Wang, N. L. Chan, *J. Mol. Biol.* **2006**, *364*, 266-274
- 3) K. H. Ruan, J. Wu, V. Cervantes, *Biochemistry* **2008**, *47*, 680-688.

4P-099

球面グリッドの回転による多中心数値積分の精度向上

(東大生研) 松田潤一, 平野敏行, 佐藤文俊

A Improvement of Multicenter Integration with Rotated Spherical Grids

(Institute of Industrial Science, The University of Tokyo)

Junichi Matsuda, Toshiyuki Hirano, Fumitoshi Sato

【序】

密度汎関数 (DF) 計算で振動数を求めるには全エネルギーで 0.01~0.1kcal/mol の精度が必要となるが、交換相関 (XC) 項は、通常、数値積分で計算され、その精度が問題となる。タンパク質などの大規模生体分子の DF 計算では、XC 項の計算が計算時間の大部分を占めるため、要求精度をなるべく少ないグリッド点数で達成するのが望ましい。今回我々は、空間分割の weighting function と球面積分グリッドとの関係に着目し、グリッド点数を増やすことなく球面グリッドの回転操作によって精度を向上させる方法を考案した。その内容と評価結果について報告する。

【空間分割と球面積分】

全空間積分である多中心積分は各原子を中心とする単中心積分へと展開され、単中心積分は、空間分割、動径積分、球面積分、を実現するグリッドを用いて計算される。

$$I_A = \iint w_A(\mathbf{r}) F(\mathbf{r}) dr d\Omega = \sum^{N_r} w_r \sum^{N_n} w_A(\mathbf{r}) F(\mathbf{r}) w_\Omega - \delta_A \quad (1)$$

(1)において $F(\mathbf{r}) = 1$ としたときの球面積分は

$$\int w_A(\mathbf{r}) d\Omega = \sum^{N_n} w_A(\mathbf{r}) w_\Omega - \delta \quad (2)$$

となる。(2)は空間分割の weighting function である w_A の球面積分であり、誤差 δ には動径積分や $F(\mathbf{r})$ に起因する誤差は含まれない。数値計算における実際の δ をみるため、単純な 2 原子分子モデルを考える。球面グリッドを角度 θ, φ で回転したときの δ の様子を図 1 に示す。ここでは標準的に使われている Becke の空間分割と Lebedev の球面グリッドを用いている。結合方向にグリッド点があるときに δ は極大値をとる。また、白い部分は $\delta = 0$ となる角度である。つまり空間分割に対する球面グリッドの配置角は精度に影響する。次にその誤差の大きさについて考える。 $|\delta|$ の最大値は約 $3e-7$ であり、このとき (2) の真値に対する精度は有効桁数 7 桁程度となる。これは窒素分子において同じ球面グリッドを用いて電子数を計算した時の精度に近い。つまり被積分関数を w_A とする球面積分において、すでに誤差は全体誤差の上限付近に達している。

【グリッドの回転方法】

本研究において考案した精度向上の方法について説明する。単中心積分における各層での球面グリッドを回転させることで (2) の δ を小さくし、これに伴って (1) の δ_A が減少することを狙う。(1) の被積分関数は $w_A(\mathbf{r}) F(\mathbf{r})$ なので、必ずしも δ が小さくなるとは限らないが、 δ_A における w_A の

影響が $F(\mathbf{r})$ よりも十分大きければ、精度の向上が期待できる。回転角の決定には(2)の真値が必要となるが、多原子分子ではこれを求めることが難しいため、代わりに $N_\Omega = 5810$ の球面グリッドでの計算値を用いる。すべての球面グリッドについて、適当な初期角度からニュートン法によって回転角 θ, φ を求め、あらたな角度を決定する。局所解に達した場合は新たな初期角度からこれを繰り返す。

【評価結果】

(1)において $F(\mathbf{r}) = \rho(\mathbf{r})$ とし、分子の持つ電子数 $\sum_A I_A$ を計算して、その精度を評価した。本方式を適用した場合と、全球面グリッドを一律で回転させた場合の最悪値とを比較した。表1に結果の一部を示す。表中の数値は、 $\text{Acc} = -\log_{10}(|\sum \delta_A| / \sum I_A)$ であり、精度の桁数を一般化したものである。アミノ酸1残基において常に1桁程度の精度向上がみられた。参考として図2に、Glyの計算において全球面グリッドを一律で回転させた場合の誤差分布を示す。本方式の適用によって、分布中央付近の高い精度が得られたことがわかる。

本方式は統計的に積分精度の向上を期待するものであり、実際の運用で常に効果が得られるかについて更に多くの評価を行う必要がある。原理と方法の詳細、および他のアミノ酸や規模の大きな生体分子での評価結果を当日発表する。

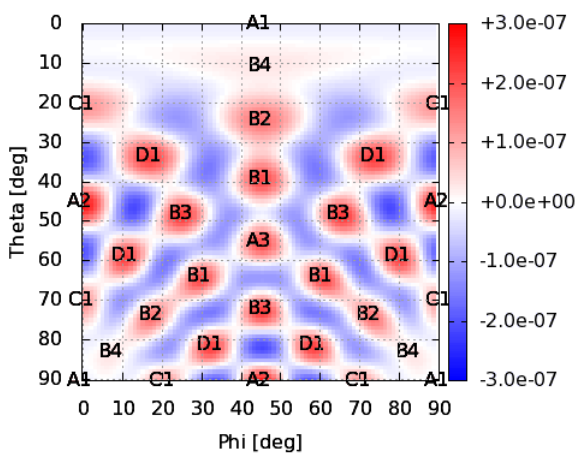


図1：球面グリッドの回転に対する $\sum w_A w_\Omega$ の誤差 δ

原子配置：(0, 0, 0) (1, 0, 0). 空間積分：Beckeの方法.

球面積分：Lebedevグリッド $N_\Omega = 194$, 半径=1.3

図中の文字は結合方向におけるグリッド点を示す

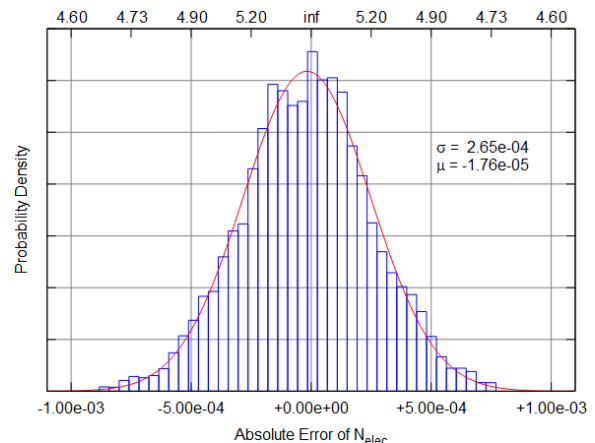


図2：球面グリッドを一律回転したときの

誤差の分布(Gly)

上辺の数値は対応するAccの値. 線および σ, μ の値は正規分布フィッティングの結果.

表1：電子数計算での精度Accの比較

	Gly	Ile	Val	Glu	Gln
this work	6.00	5.64	5.79	5.85	5.36
worst	4.66	4.28	4.36	4.54	4.52

4P100

溶液中のバクテリオクロロフィル a の励起状態に関する理論的研究
(分子研¹, 学振 PD², ワシントン大・生化³, 海外学振⁴, 京大院・理⁵, 総研大⁶)

東 雅大^{1,2}, 小杉 貴洋^{3,4}, 林 重彦⁵, 齊藤 真司^{1,6}

Theoretical Studies on Excited States of Bacteriochlorophyll a in Solutions

(Institute for Molecular Science¹, JSPS Research Fellow², University of Washington³,
JSPS Postdoctoral Fellow for Research Abroad⁴, University of Kyoto⁵, SOKENDAI⁶)

Masahiro Higashi^{1,2}, Takahiro Kosugi^{3,4}, Shigehiko Hayashi⁵, Shinji Saito^{1,6}

クロロフィルやバクテリオクロロフィルは光合成で重要な役割を果たす分子である。近年、単量体 1 つにつきバクテリオクロロフィル a (BChl a) を 7 つ含む光捕集アンテナの Fenna-Matthews-Olson タンパク質において、長時間量子コヒーレンスを伴って励起エネルギー移動が起こることが実験的に示されて注目を集めている。そこでは、異なる環境に置かれた各サイトの BChl a の励起エネルギーは、約 1 kcal/mol と非常に狭い範囲内に存在していると考えられている。

このような系のダイナミクスを分子レベルで取り扱うためには、BChl a の励起状態の性質を正確に取り扱う必要がある。そこで我々は、まず溶液中の BChl a の性質に注目する。BChl a の第一励起状態への吸収スペクトルは、様々な溶媒に対してほとんど変化しないという性質があるが、何故そうなるのかよく分かっていない。本研究では、QM/MM-RWFE-SCF 法(*J. Chem. Theory Comput.*, **2012**, *8*, 322)を用いて、いくつかの溶媒中で BChl a の励起エネルギー計算を行った。その結果、吸収スペクトルの溶媒依存性が非常に小さいのは、基底状態から第一励起状態に遷移した時の Dipole の減少による不安定化と負電荷がカルボニル基に飛ぶことによる溶媒との水素結合の安定化が打ち消し合うことによって、溶質-溶媒間の相互作用が基底状態と励起状態でほぼ一定に保たれるためであることが分かった。また、用いる電子状態手法に結果が大きく依存することも分かった。詳細は当日議論する。