

2P081

アークプラズマ蒸着法を用いた金属ナノ粒子担持 配位高分子の作製

(九大 WPI-I2CNER¹, JST-CREST², 九大理³, 理研 RSC⁴) ○貞清 正彰^{1,2},
吉丸 翔太郎³, 笠井 秀隆^{2,4}, 加藤 健一^{2,4}, 高田 昌樹⁴, 山内 美穂^{1,2,3}

Preparation of metal nanoparticles supported on metal-organic frameworks through arc plasma deposition

(WPI-I2CNER, Kyushu Univ.¹; JST-CREST²; Fac. Sci., Kyushu Univ.³; RIKEN SPring-8
Center⁴) ○Masaaki Sadakiyo^{1,2}, Shotaro Yoshimaru³, Hidetaka Kasai^{2,4}, Kenichi Kato^{2,4},
Masaki Takata⁴, Miho Yamauchi^{1,2,3}

【序論】高い比表面積と構造の多様性を有する配位高分子は、触媒担体として優れた特性を示すと期待され、近年、溶液中での化学還元等により金属ナノ粒子を担持した多様な配位高分子の作製が報告されている。我々は、金属ナノ粒子担持配位高分子を大量かつ簡便に作製する新たな手法として、アークプラズマ蒸着(APD)法に着目する。本研究では、APD 法を用いて様々な配位高分子への種々の金属(Ru, Pd, Pt)粒子の担持を試み、配位高分子および担持金属による複合体構造の変化について系統的な検討を行った。

【実験】約 2~5 g の配位高分子(ZIF-8,¹ MIL-101,² MOF-74³)粉末を真空下で攪拌しながら、各種金属ターゲット(Ru, Pd, Pt)から数万回のアークプラズマ照射を行った。得られた試料を用いて透過型電子顕微鏡(TEM)観察、走査透過型電子顕微鏡(STEM)観察、STEM-EDS 分析、粉末 X 線回折(XRPD)測定、および吸着等温線測定を行い、作製した複合体の構造を調べた。

【結果と考察】図 1 に各種金属が ZIF-8 に担持された試料(M/ZIF-8; M = Ru (2.9 wt%), Pd (1.8

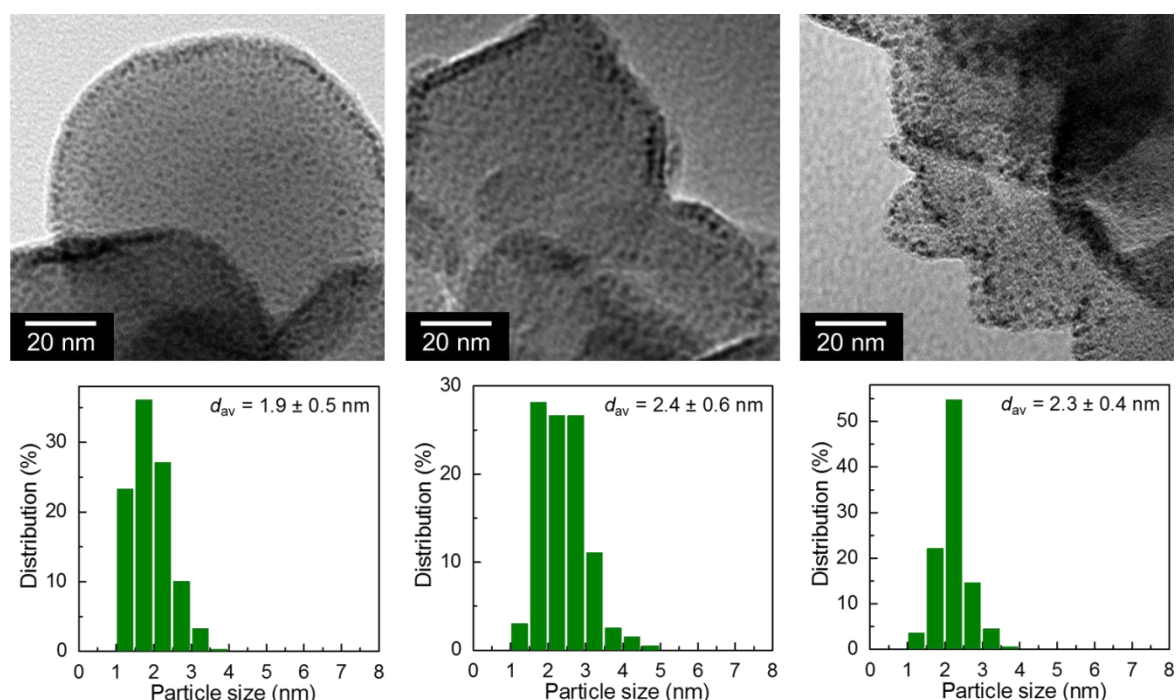


図 1. (左) Ru/ZIF-8, (中央) Pd/ZIF-8, (右) Pt/ZIF-8 の TEM または STEM 像および粒径分散。

wt%), Pt (2.4 wt%))の TEM 像を示す。アークプラズマ照射により直径 2 nm 程度(1.9 ± 0.5 nm (Ru), 2.3 ± 0.4 nm (Pt), 2.4 ± 0.6 nm (Pd))の粒子状の金属が ZIF-8 結晶上に均一に分散して存在することがわかった。図 2 に Ru/ZIF-8 の STEM-EDS マッピング像を示す。測定の結果、担持された Ru は、Zn を含む錯体である ZIF-8 の結晶上に広く分布しているが、その EDS 強度分布(図 2 下)は、ZIF-8 の結晶の形状を反映した Zn-K の分布とは全く異なることが分かった。このことから、Ru ナノ粒子は ZIF-8 の結晶内部に均一に存在するのではなく、結晶外部に担持されていることが示唆された。

XRPD 測定の結果(図 3)、全ての試料において、アークプラズマ照射後も ZIF-8 の骨格構造が保持されていることが分かった。さらに、77 K における窒素吸着等温線測定の結果(図 4)、アークプラズマ照射前の ZIF-8 とほぼ同等の窒素吸着量を示したことから、照射後も担体の細孔構造が保持されていることがわかった。また、他の担体である MIL-101 および MOF-74 に約 3 wt% の Ru を担持した試料においても、ZIF-8 を用いた場合と同様に、約 2 nm の Ru ナノ粒子が MOF 結晶上に担持されることがわかった。以上より、APD 法により金属種や MOF の種類によらず、ほぼ同一の粒径および分散性をもつ金属ナノ粒子担持配位高分子が作製されることが明らかとなった。

(参考文献) (1) O. M. Yaghi, et al. *PNAS* **2006**, 103, 10186. (2) G. Ferey et. al. *Science* **2005**, 309, 2040. (3) O. M. Yaghi, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1504.

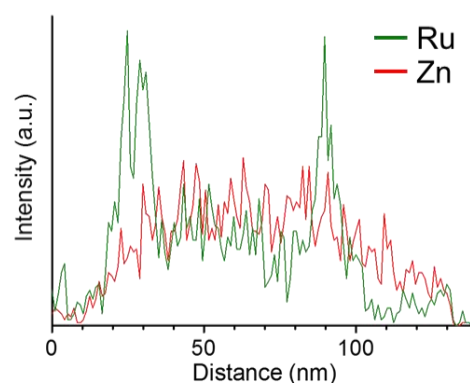
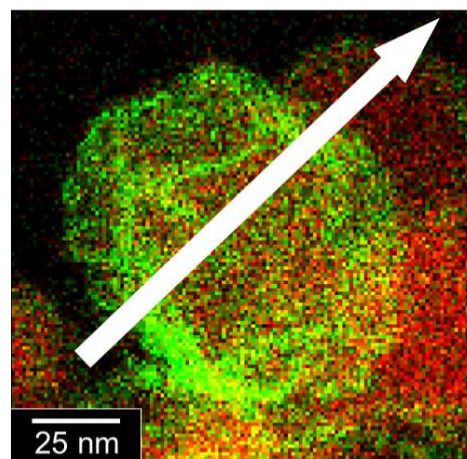


図 2. (上) Ru/ZIF-8 の STEM-EDS マッピング像(緑: Ru-K, 赤: Zn-K)および (下) 上図矢印方向の EDS 強度分布。

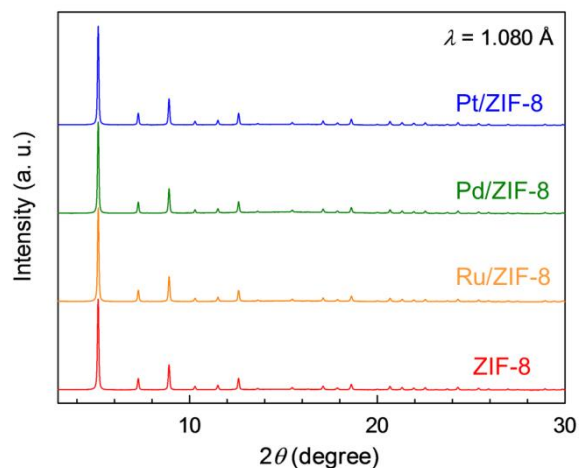


図 3. M/ZIF-8 の XRPD パターン。

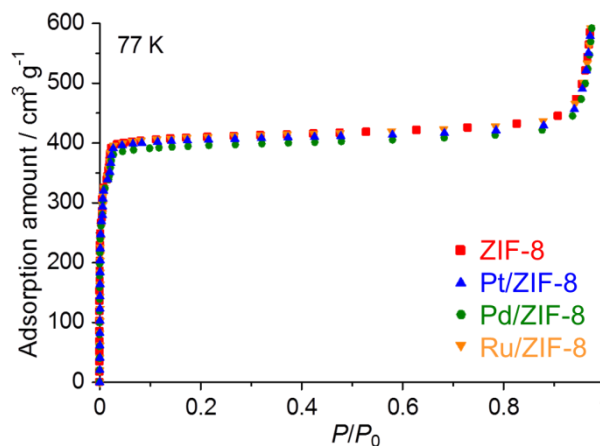


図 4. M/ZIF-8 の窒素吸着等温線(77 K)。

2P082

イミダゾリウム系イオン液体中でのアルミニウム系ナノ粒子の生成 (日大・文理) ○北村 剣、畠山 義清、十代 健

Nanoparticle production for aluminum element in imidazolium ion liquid

(College of humanities and Sciences, Nihon Univ.) ○Ken Kitamura, Yoshikiyo Hatakeyama, Ken Judai

【序】ナノ粒子の性質は、同素材のバルクのものとは大きく異なるため高い関心を寄せられており、広く研究されている。それらナノ粒子の生成法の物理的手法のひとつとして、レーザーアブレーション法がある。一般的なレーザーアブレーションは真空中・気相中で行われ、液体合成では得られない物質が作成されてきた¹⁾。しかし、液体中でアブレーションを行うと、生成した金属が液体内に捕獲され生成物の回収が容易であるというメリットがある。今回、レーザーアブレーション法を液体中に適用することで化学的手法では得られない物質の液体中での作成を試みた。

金属クラスターにおいて 13 量体は正二十面体を示し、幾何構造的に安定であるとされる。特にアルミニウム(Al)13 量体の負イオンは価電子数がマジックナンバーである 40 となるため、通常速やかに酸化されてしまう Al 元素でも安定なナノ粒子が得られるのではないかと期待されている。そこで具体的な目標として Al₁₃ 量体負イオンを据え、Al の液体中でのアブレーションを試みた。

【実験】液体中でのレーザーアブレーションにおいて、溶媒としてイオン液体を用いた。これは Al ナノ粒子を分散させる際に、中性以外にカチオン種やアニオン種も容易に分散できるのではないかと期待したためである。また、イオン液体の特殊性からアブレーション場の空気と水の残留量を大幅に低減できる特徴もある。前処理として、ナスフラスコ中の Al 板とイオン液体 2000 μ l に対してロータリーポンプで吸引しながら 80 $^{\circ}$ C で一晩加熱した。真空中でも蒸気圧の低いイオン液体であるからこそ、このように水分や空気を十分に除去することが可能となる。イオン液体はイミダゾリウム系カチオンの 1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート[C₈H₁₅N₂⁺BF₄⁻] (BMIM-BF₄)を用いている。

前処理後、自然放冷したイオン液体中の Al 板に対して Q-switched-YAG レーザー光(532 nm, 6~7 ns)を 30 cm の焦点距離のレンズで集光し、90, 10, 1 分間と 1 秒間の各時間 10 Hz, 20~30 mJ のエネルギーで照射してアブレーションを行った。

レーザー生成物の紫外可視吸収スペクトルを測定するため、グローブボックス内でフタ付き石英セルなどに移し、分光光度計で測定を行った。また、生成物の安定性を検証するため、空気中に曝露させたサンプルや H₂O を加えたサンプルに対しても同様の測定を行った。

【結果と考察】Fig.1 に示すように、生成物の紫外可視吸収分光測定の結果では 290 nm と 330 nm 付近

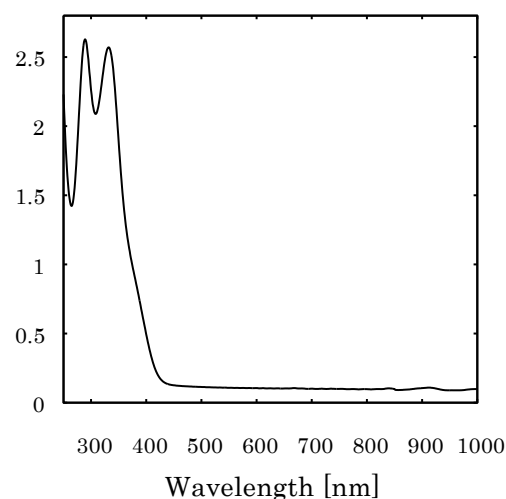


Fig.1 イオン液体中におけるAlアブレーション生成物の吸収スペクトル

の紫外領域に 2 つの吸収ピークを示した。

このうち 330 nm 付近のピークについては、アークプラズマ法による高密度な Al 蒸気をイオン液体中へ蒸着している研究でも同様のピークが観測されている。そのサンプルの小角 X 線散乱の実験からナノ粒子の密度を求めたところ、Al 酸化物である可能性が高い^[2]。しかし、今回のレーザーアブレーション法では、330 nm 付近以外に 290 nm 付近にも新たにピークが観測された。

続いて、レーザーアブレーション時間を変化させて生成したサンプルの紫外可視吸収スペクトルの結果を Fig.2 に示す。アブレーション時間により 330 nm と 290 nm の 2 つのピーク強度比が変化している。アークプラズマ法の結果とレーザーアブレーションの結果が異なったように、2 つのピークは単一の成分からの吸収では説明できず、別々の物質が生成されていることが分かる。

通常、アブレーション時間が短いほど金属量もそれに比して少なくなり、小さなナノ粒子が得られる。その逆に、アブレーション時間が長くなれば得られるナノ粒子も大きいものとなる。今回の場合、アブレーション時間を長くするほど 330 nm 付近の吸収強度が高まっており、330 nm のピーク成分が比較的大きなナノ粒子からの吸収

であり、290 nm のピークは小さなナノ粒子からの吸収であると予想される。金属酸化物のナノ粒子など単一成分でサイズ分布が 2 つの極大を示すことは考えにくく、小さなナノ粒子と大きなナノ粒子では化学的組成が異なるのではないかと考えられる。つまり、290 nm のピークは金属酸化物ではない小さな Al 系のナノ粒子であり、目標生成物である Al₁₃ 量体負イオンなどが生成されているとすれば、うまく説明できる。

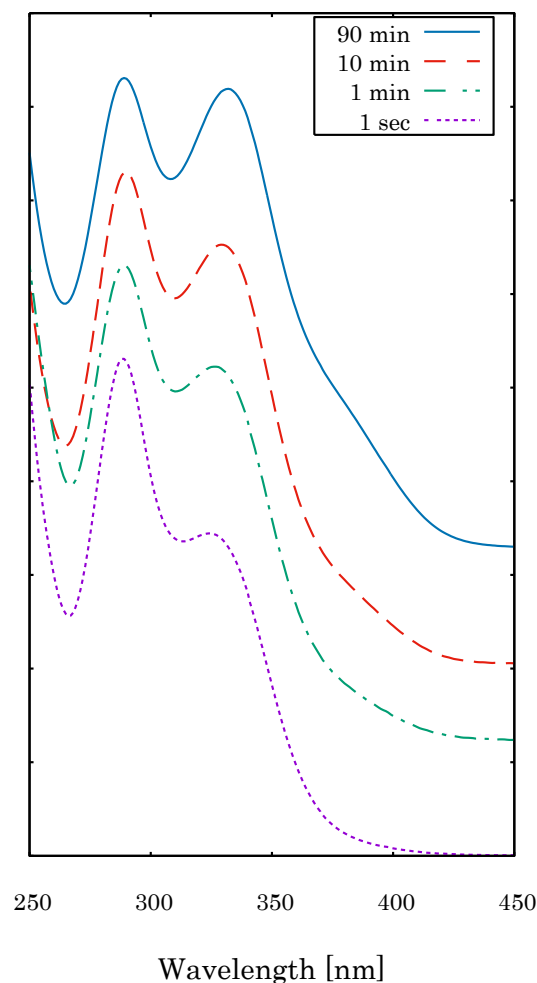


Fig.2 アブレーション時間と吸収スペクトルの強度比

[1] SCIENCE VOL.256 (April 24, 1992) P.515

B. C. Guo, S. Wei, J. Purnell, S. Buzza, A. W. Castleman, Jr.

Metallo-Carbohedrenes[M₅C₁₂⁺ (M = V, Zr, Hf, and Ti)]: A Class of Stable Molecular Cluster Ions (1992)

[2] 第 5 回イオン液体討論会 (October 28-29th, 2014)

Y, Hatakeyama¹, K, Judai, Y¹, Agawa, H², Tanaka², K, Nishikawa³.

¹Nihon University, ²ULVAC-RIKO Inc., ³Chiba University

Synthesis of Metal Nanoparticles in Ionic Liquids by Arc Plasma Deposition Method

2P083

真空蒸着法による不飽和脂肪酸中での金ナノ粒子の合成

Synthesis of Gold Nanoparticles in

Unsaturated Fatty Acids by Vapor Deposition Method

(京大院工) ○藤田朗人、松本雄介、竹内光明、龍頭啓充、高岡義寛

(Kyoto University)

○Akito Fujita, Yusuke Matsumoto, Mitsuaki Takeuchi, Hiromichi Ryuto, Gikan H. Takaoka

Email: fujita.akito.27v@st.kyoto-u.ac.jp

【はじめに】近年、金ナノ粒子をクリーンかつ簡便に合成する手法として、蒸気圧の低い有機溶媒にスパッタ蒸着を行う手法が注目されている[1]。この手法では溶媒分子がナノ粒子に配位するため、余剰な分散剤を排除することができる。しかし、液体表面での成長過程の有無や、溶媒分子と金ナノ粒子の相互作用など、合成メカニズムや安定化メカニズムにおいて未だ未解明な部分が多く残っている[2,3]。これはプラズマ自身の物理的複雑さや、プラズマと有機溶媒の相互作用が影響していると考えられる。そこで、本研究では飛来粒子のエネルギーがスパッタ蒸着より低く、蒸着の物理がより単純な真空蒸着を利用する。本研究では飛来粒子のエネルギーが異なる上記2種類の方法を比較することにより、金ナノ粒子の物理的合成手法の統一的な理解を目標とする。なお、安定化剤として一般的に用いられており、蒸気圧も低い不飽和脂肪酸を有機溶媒として選定した。

【実験】オレイン酸 1.0ml を直径 36mm のシャーレに汲み置き、 6×10^{-6} Torr の真空中で金を 188 Å 蒸着することで 0.04wt%の試料を作製した。作製した試料は蒸着してから一晩置いたのちにスクリー管に移している。蒸着レートの異なる条件で蒸着を行い、粒径分布の変化を小角 X 線散乱 (SAXS, リガク NANO-Viewer)と透過型電子顕微鏡(TEM, JEOL JEM-2200FS)を用いて測定した。

【結果・考察】図 1 にオレイン酸に蒸着レート 2.6Å/s で作成したサンプルの蒸着直後の写真と、1 日経過した後の写真を示す。液体表面には黒い凝集物がみられ、液体部分は透明・無着色であった。凝集物は時間経過とともに肉眼では確認できなくなっていき、液体は徐々に赤褐色に変化した。このことから、蒸着直後の状態では金原子の大部分は表面に凝集物として存在しており、時間経過とともに液中に拡散したことが推測される。このため、液体表面上の凝集物の存在から表面での成長過程が存在すると考えられる。また、時間経過とともに液中へ拡散するという現象が、



図 1 (a)蒸着直後と(b)蒸着から 1 日経過してからのサンプルの様子

スパッタ蒸着でのナノ粒子合成では一切報告されていない。スパッタ蒸着ではプラズマによりスパッタされた原子は真空蒸着で放出される原子より非常に大きな運動エネルギーを持っているため、このエネルギー差により表面滞在の有無や、表面に存在する時間スケールが大きく異なり、蒸着直後の様子を差異をもたらしたと考えられる。

図2及び図3に蒸着レートに対する SAXS プロファイルデータ及びそのフィッティングから求めた粒径分布をそれぞれ示す。フィッティングは解析ソフト NANO-Solver(リガク)を利用し、ナノ粒子を球状と仮定して解析を行った。イオン液体に対して行った同様の実験[4]とは異なり、蒸着レートと粒径の間にほとんど相関は見られず、約4nm 前後のナノ粒子が得られた。また、図4にオレイン酸に蒸着レート2.6Å/sで作成したサンプルの TEM 像中の粒子 250 個以上のサイズを計測した粒径分布を示す。TEM 像から数えた粒径分布と SAXS の結果とよく一致している。

蒸着レートが増大すると、飛来粒子のエネルギー増加やフィラメントからの輻射熱の増加のため、粒径が大きくなる傾向が期待される。しかし、実際には蒸着レートと粒径の相関は見られなかった。したがって、金ナノ粒子と配位子であるオレイン酸との相互作用による表面自由エネルギーによる成長が、熱運動による成長より支配的であると考えられる。

発表では同じく不飽和脂肪酸であるオレイン酸及びリノール酸との比較や、本合成手法での合成・安定化メカニズムに関して議論する。

【参考文献】

- [1] T. Torimoto, K. Okazaki, K. Hirahara, N. Tanaka and S. Kuwabata, *Appl. Phys. Lett.* **89** (2006) 243117.
- [2] E. Vanecht, K. Binnemans, J. W. Seo, L. Stappers and J. Fransaer *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13** (2011) 13565.
- [3] Y. Hatakeyama, K. Onishi and K. Nishikawa *RSC Advances* **1** (2011) 1815.
- [4] 松本雄介、竹内光明、龍頭啓充、高岡義寛 2015 年春季 第 62 回 応用物理学会春季学術講演会 12p-A20-6

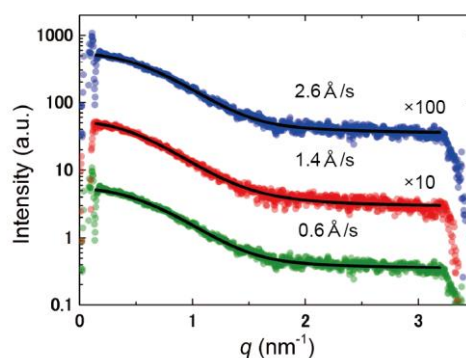


図2 オレイン酸中ナノ粒子の SAXS プロファイルデータ

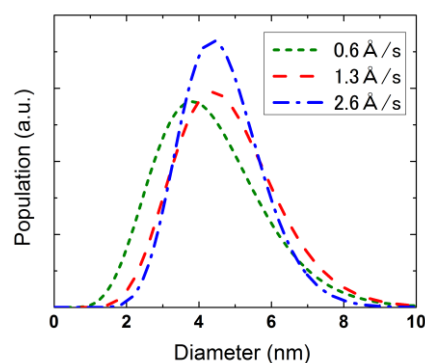


図3 オレイン酸中ナノ粒子の粒径分布

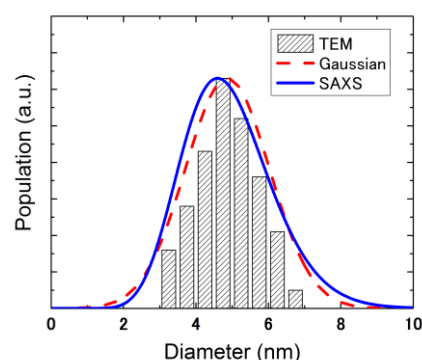


図4 TEM 像により得られた粒径分布と SAXS の比較

2P084

酸化物クラスターと貴金属クラスター異種接合体の電子物性

(北大院理, 京大 ESICB) ○岩佐豪, 武次徹也

Electronic properties of a hetero-assembly of oxide and noble-metal nanoclusters

(Hokkaido Univ., Kyoto Univ. ESICB) ○Takeshi Iwasa, Tetsuya Taketsugu

【序】金属原子クラスターは、バルクとは異なる性質を示し反応性や電気・磁気・光特性はサイズや構造、あるいは組成に依存した多様性を示すことから様々な応用に向けた材料として期待される。通常これらのクラスターは気相中で合成されるが、材料利用のためには何らかの基板表面に蒸着する必要がある。その際の幾何・電子物性の変化から新たな性質が発現することが期待される。例えば以前に我々は超原子と呼ばれる原子様の物性を示す異種原子内包シリコンクラスターやアルミニウムクラスターから構成された異種接合体において、p-n 接合などの半導体デバイスへの応用の可能性を示した[1,2]。他方、特に触媒の分野においては酸化物基板に担持された金属微粒子やクラスターの触媒活性が興味を持たれており、理論計算の側面からはその触媒反応機構の解明から新たな触媒として有望な材料の探索まで幅広い研究が行われている。今回は、基板表面としてよく用いられる酸化物のナノクラスターと貴金属ナノクラスターの異種接合体モデルの電子物性を超原子という観点も含めて調べた結果と共に、応用の可能性について報告する。

【計算】酸化物クラスター、金属クラスター、およびその異種接合体を RI-BP86/def-SV(P)の計算レベルで、TURBOMOLE 7.0 を用いて計算した。これらのクラスターの電気陰性度を中性、カチオン、アニオンのそれぞれの安定構造エネルギーから見積もった断熱イオン化エネルギーと電子親和力の平均として計算した。

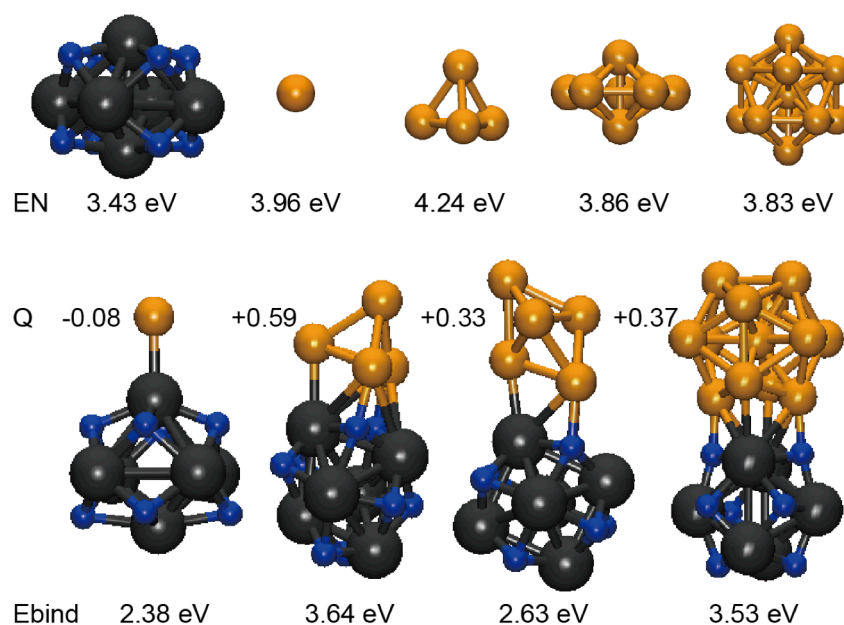


図 1. Ti₆O₈, Cu₄, Cu₇, Cu₁₃ の構造と電気陰性度(EN), および Cu_n-Ti₆O₈ ($n = 1, 4, 7, 13$)の構造、結合エネルギー(E_{bind}), および Cu クラスターの電荷(Q)。

【結果と考察】 図 1

に酸化物クラスターとして Ti₆O₈、金属クラスターとして Cu, Cu₄, Cu₇, Cu₁₃ の安定構造と電

電気陰性度および Cu クラスターの電荷を示す。Cu₄, Cu₇, Cu₁₃ はそれぞれ 4s4p 軌道から構成される S,P,D... の対称性を持った超原子軌道を持ち、HOMO と LUMO は Cu₄ と Cu₇ では P に帰属でき、Cu₁₃ では D に帰属できる。電気陰性度は Cu₄ が最も大きい、Ti₆O₈ と接合した時の電荷は最も大きな正電荷を持つため、これらの異種接合の電荷移動は超原子的な観点からは予測不能と考えられる。それは、Cu クラスターの電子状態は 4s4p 軌道から構成される S や P 型の価電子であるが、一方の Ti₆O₈ ではこのような超原子としての描像が適さないためと考えられる。以前、シリコンクラスターは超原子的な軌道を持つが、価電子帯の軌道は中心の金属原子が支配するため異種接合体の電荷分布はクラスターの電気陰性度ではなく、中心金属の電気陰性度によって電荷分布が説明された。同様に、今回の異種接合の電荷分布は Cu と O の電気陰性度による記述が適しており、Cu₄₋₁₃ と Ti₆O₈ 接合に見られる Cu-O 結合では Cu が 0.5 程度の正電荷を持ち O が -1 に近い負電荷を帯びる。このような分極の強い結合箇所においては高い触媒活性が期待できると考えられる。

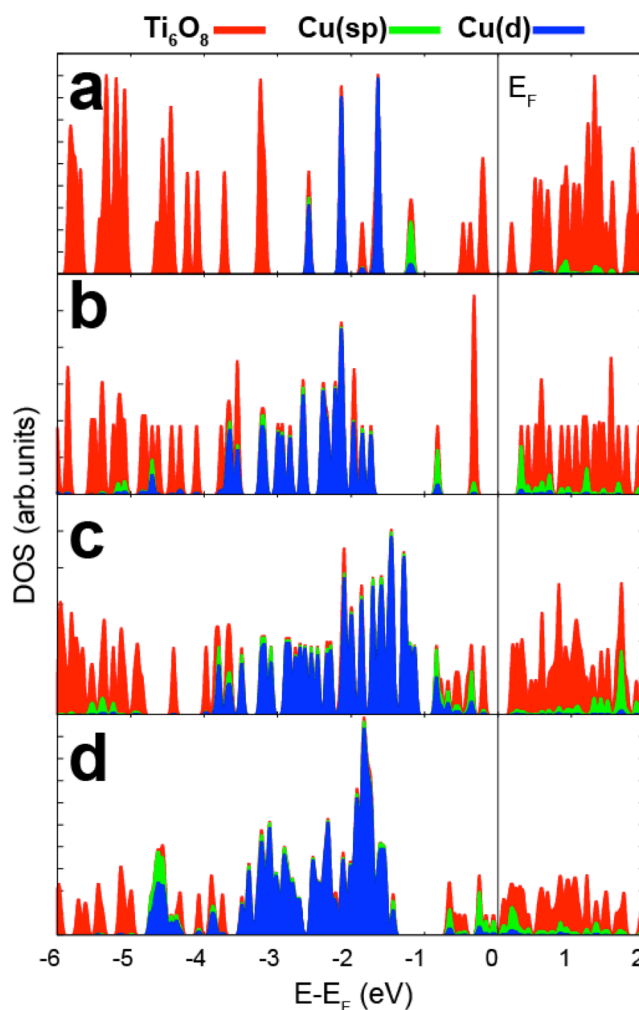


図 2. Cu_n-Ti₆O₈, $n =$ (a) 1, (b) 4, (c) 7, (d) 13 の状態密度。エネルギーは E_F を基準にとり、赤、緑、青はそれぞれ Ti₆O₈、Cu(sp)、Cu(d) 軌道の寄与を表す。

次に各接合体の状態密度を図 2 に示す。HOMO-LUMO の中間地点を E_F とし、軌道エネルギーの値は E_F を基準にした。Cu クラスターの場合は HOMO-LUMO 近傍に Cu の電子状態が見られる。Cu の d 電子は Cu₇ の場合に最も HOMO に近くなっていることがわかる。d 電子バンドの中心は触媒活性と相関があること[3]から、例えば今回の例では Cu₇ の場合に最も水素の解離吸着が起こりやすいことが期待される。当日はより詳細な解析とともに他の酸化物や貴金属の組み合わせについても報告する。

- [1] T. Iwasa and A. Nakajima, J. Phys. Chem. C **116**, 14071 (2012). [2] T. Iwasa and A. Nakajima, J. Phys. Chem. C, **117**, 21551 (2013). [3] P. Hirunsit, K. Shimizu, R. Fukuda, S. Namuangruk, Y. Morikawa, and M. Ehara, J. Phys. Chem. C. **118**, 7996 (2014).

2P085 N-Ta₂O₅に Ru 錯体を連結した CO₂還元光触媒の電子構造に関する理論的研究

(豊田中研,ACT-C)○白井 聡一・佐藤 俊介・森川 健志・旭 良司

Theoretical study on the electronic structure of the CO₂ reduction photocatalyst utilizing a ruthenium complex linked to N-Ta₂O₅.

(TCRDL, ACT-C) ○Soichi Shirai, Sato Shunsuke, Takeshi Morikawa and Ryoji Asahi

shirai[at]mosk.tytlabs.co.jp (送信時は[at]を@に変更)

【緒言】 太陽光を利用し、二酸化炭素 CO₂ と水から有機物を合成する人工光合成は、エネルギー問題と地球温暖化を同時に解決する技術として注目されている。最近、電圧印加等の外部バイアスを一切必要としない人工光合成系が初めて構築された[1] (Figure 1)。この系では、半導体表面に金属錯体を連結した新しい型の CO₂還元光触媒が用いられている。その代表的な例が、窒素 N ドープ酸化タンタル N-Ta₂O₅ に Ru 錯体を連結した光触媒である[2]。この光触媒では、N-Ta₂O₅ の光吸収により伝導帯(conduction band, CB)に励起した電子が、表面に連結された Ru 錯体に移動し、錯体上で CO₂還元反応が起こるとされている[2][3]。この電子移動が起こるためには、半導体の CB 下端(CB Minimum, CBM)が錯体の LUMO より高い準位をとる必要があると考えられる。一方、Ta₂O₅ の CBM は、連結される Ru 錯体の LUMO より低い。このことから、Ta₂O₅ の CBM が N ドープにより Ru 錯体の LUMO より上に押し上げられていると考えることができ、それを示唆する実験結果も得られている[2]。しかしながら、Ta₂O₅ への N ドープを進めた系と捉えることのできる TaON や Ta₃N₅ の CBM は Ta₂O₅ とほぼ変わらないことが知られている[4]。これらの一見矛盾する実験結果が得られる原因として、N ドープによる CBM 上昇が、バルク(固体内部)ではなく、表面構造の変化によって局所的に生じている可能性が挙げられる。そこで本研究では、CBM 上昇の機構解明の一環として、Ta₂O₅ およびその表面構造を変化させたクラスター (Figure 2) の計算を行い、電子状態への影響を解析する。

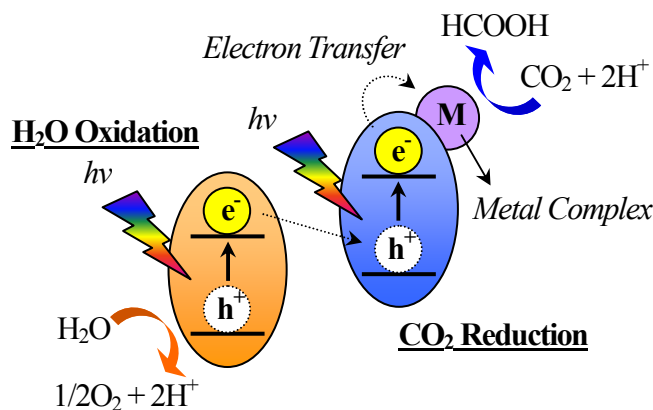


Figure 1. Z-scheme system for CO₂ conversion to formic acid.

【計算の詳細】 まず、Ta:O=2:5 の量論を満たし、かつ未結合手(ダングリングボンド)の無い Ta₁₆O₄₀ (Figure 2(a))を構築し、計算を行った。N ドープはアンモニア NH₃を含む気流中で Ta₂O₅ を高温処理することにより行なわれる。そこで、Figure 3 の反応が Ta₂O₅ の表面で起こると仮定し、その影響を、Ta₁₆O₄₀ の 2 箇所の O を

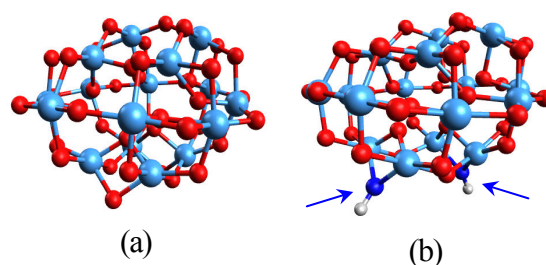


Figure 2. Optimized structures of (a) Ta₁₆O₄₀ and (b) Ta₁₆O₃₈(NH)₂. NH groups are indicated by arrows.

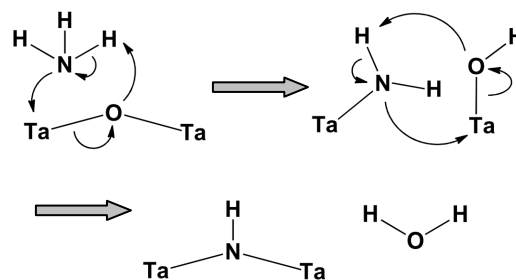


Figure 3. Assumed mechanism of N-doping.

NH で置換した $\text{Ta}_{16}\text{O}_{38}(\text{NH})_2$ (Figure 2(b)) の計算により解析した。密度汎関数法(DFT)を用い、基底状態の構造最適化を行い、時間依存 DFT (TDDFT)を用いて励起エネルギーを計算した。汎関数として DFT では B3LYP, TDDFT では CAM-B3LYP をそれぞれ用いた。また、基底関数系として LanL2DZ を用いた。表面に連結される錯体の一種である $\text{Ru}(\text{dpbpy})(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ (Figure 4, dpbpy=4,4'-diphosphonate-2,2'-bipyridine)を同様の条件で計算し、軌道の準位を比較した。全ての計算は Gaussian09 を用いて行った。

【結果および考察】 $\text{Ta}_{16}\text{O}_{40}$ および $\text{Ta}_{16}\text{O}_{38}(\text{NH})_2$ の主な分子軌道を Figure 5 に示す。 $\text{Ta}_{16}\text{O}_{40}$ の HOMO, LUMO はそれぞれ O 2p, Ta 5d より成っており、 Ta_2O_5 の価電子帯上端 (valence band maximum, VBM) および CBM と同様である (Figure 5(a))。それに対し、 $\text{Ta}_{16}\text{O}_{38}(\text{NH})_2$ の HOMO, HOMO-1 には N 2p が支配的に寄与しており、O 2p に対応する軌道は HOMO-2 以下に現れた (Figure 5(b))。DFT による分子軌道の準位および TDDFT による励起エネルギーの計算結果を Table 1 に示す。 $\text{Ta}_{16}\text{O}_{40}$ に対し、 $\text{Ta}_{16}\text{O}_{38}(\text{NH})_2$ では HOMO の上昇により HOMO-LUMO ギャップが縮小するとともに励起エネルギーの低下が見られる。これらは N- Ta_2O_5 の励起波長が Ta_2O_5 より長波長となる実験的傾向[2][5]に似ている。しかしながら、LUMO の準位にはほぼ変化が無く、いずれも錯体の LUMO (計算値: -3.42 eV) より低い。すなわち、この表面構造の変化では、実験的に観察された N ドープによる CBM 上昇に対応する LUMO 準位の上昇は予測されなかった。軌道準位は NH 置換の位置および数によっても変化すると考えられるため、現在その依存性を解析している。また、O→NH 置換以外の表面構造についても解析しており、それらの結果を併せて当日発表する。

参考文献

- [1] Sato, S.; Arai, T.; Morikawa, T.; Uemura, K.; Suzuki, T. M.; Tanaka, H.; Kajino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15240.
- [2] Sato, S.; Morikawa, T.; Saeki, S.; Kajino, T.; Motohiro, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5101.
- [3] Yamanaka, K.; Sato, S.; Iwaki, M.; Kajino, T.; Morikawa, T. *J. Phys. Chem. C* **2011**, 115, 18348.
- [4] Chun, W.-J.; Ishikawa, A.; Fujisawa, H.; Takata, T.; Kondo, J. N.; Hara, M.; Kawai, M.; Matsumoto, Y.; Domen, K. *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 1798.
- [5] Morikawa, T.; Saeki, S.; Suzuki, T.; Kajino, T.; Motohiro, T. *Appl. Phys. Lett.* **2010**, 96, 142111.

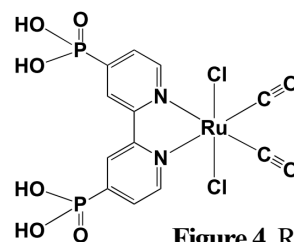


Figure 4. $\text{Ru}(\text{dpbpy})(\text{CO})_2\text{Cl}_2$.

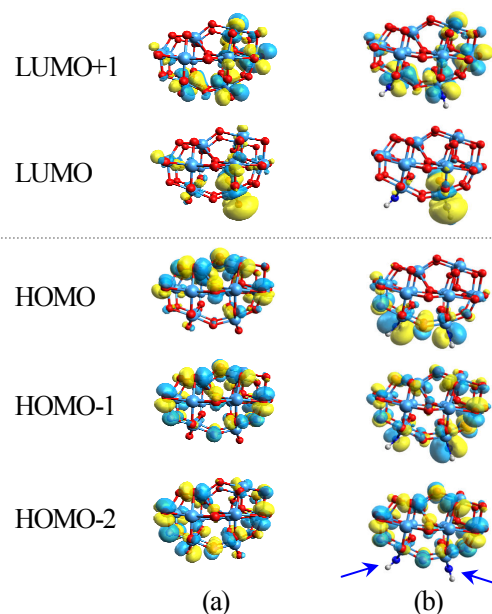


Figure 5. Molecular orbitals of (a) $\text{Ta}_{16}\text{O}_{40}$ and (b) $\text{Ta}_{16}\text{O}_{38}(\text{NH})_2$. NH groups are indicated by arrows in HOMO-2 of $\text{Ta}_{16}\text{O}_{38}(\text{NH})_2$.

Table 1: Molecular orbital energies and excitation energies of $\text{Ta}_{16}\text{O}_{40}$ and $\text{Ta}_{16}\text{O}_{38}(\text{NH})_2$ in eV.

	$\text{Ta}_{16}\text{O}_{40}$	$\text{Ta}_{16}\text{O}_{38}$ (NH) ₂	$\text{Ru}(\text{dpbpy})$ (CO) ₂ Cl ₂
orbital energy			
LUMO+1	-3.93	-3.84	
LUMO	-4.02	-3.97	-3.42
HOMO	-8.16	-7.59	-6.18
HOMO-1	-8.20	-7.92	
HOMO-2	-8.29	-8.18	
HOMO-LUMO gap	4.13	3.22	
S ₀ -S ₁ excitation energy (calc.)	4.02	2.72	
S ₀ -S ₁ excitation energy (exptl.) ^a	3.87	2.48	

^a reference [4].

**シクロデキストリン触媒によるラクトン開環重合反応：
開始反応の反応物複合体形成機構**

(名大院・情報科学*, CREST-JST**) ○伊藤祥子*, 高柳昌芳*,**, 長岡正隆*,**

**Lactone ring-opening reaction catalyzed by cyclodextrin:
mechanism of reactant complex formation in initiation reaction**

(Graduate School of Information Science, Nagoya University*, JST-CREST**)

○Shoko Ito*, Masayoshi Takayanagi*,**, Masataka Nagaoka*,**

【序論】 β -シクロデキストリン (β -CD) は 7 分子のグルコースが環状に連結した分子であり、ホスト分子として空孔内にゲスト分子を包接することで分子認識能を発揮する。また、エステル加水分解反応などの触媒として応用にも注目され、代表的な人工酵素モデルとして、盛んに研究されている。本報告では、 β -CD 触媒による δ -バレロラクトン (δ -VL) の開環重合反応[1-3]に着目する。この重合反応の開始反応は、 β -CD に包接された δ -VL のカルボニル炭素が β -CD グルコースの C2 位水酸基 (OH 基) から求核攻撃されることで生じる。 δ -VL カルボニル基の赤外吸収スペクトルは β -CD に包接されることによりレッドシフトする[3]ことから、 β -CD OH 基との水素結合による活性化が想定されており、開始反応には水素結合形成による活性化と求核攻撃が同時に必要と考えられている。しかし、その微視的反応機構は未だ明らかにされていない。

そこで本研究では、開環重合反応の開始反応に注目し、 δ -VL 溶媒に β -CD 1 分子を溶解させたモデル系において、分子動力学 (MD) シミュレーションを実行し、 β -CD 1 分子が関与する一分子 β -CD 反応機構の解析を行った。また、複数の CD 分子が開始反応に関与している複分子 β -CD 反応機構の可能性を考慮して、 δ -VL 溶媒中に β -CD 12 分子を配置したモデル系においても解析を行った。これらのモデル系の解析から、 δ -VL 開環重合反応の開始反応における反応物複合体形成機構について原子レベルから考察を行った。

【計算方法】 β -CD 1 分子または 12 分子の周りに約 150 分子の δ -VL を三次元周期境界条件の下で任意に配置し、 β -CD 1 分子系および β -CD 12 分子系の初期構造を生成した。 β -CD には GLYCAM 力場を、 δ -VL には汎用 AMBER 力場 (GAFF) を用いた。MD シミュレーションには AMBER12 プログラムを用い、開環重合反応の実験条件 (圧力 1 atm、温度 373 K 一定) を仮定して計算実行した。まず CD 構造を拘束したまま平衡化 MD 計算 10 ナノ秒 (ns) を実行することで δ -VL の平衡分布を生成した。そして β -CD 1 分子系では 100 ns、 β -CD 12 分子系では 50 ns の平衡 MD 計算を 0.5 ピコ秒 (ps) 毎にスナップショットを保存しつつ実行した。この平衡化および平衡 MD 計算を異なる初期速度、座標から β -CD 1 分子系では 3 回、 β -CD 12 分子系では 4 回繰り返すことで、合計 300 ns あるいは 200 ns の平衡 MD トラジェクトリ (600,000 および 400,000 スナップショット) を得た。解析における水素結合形成の定義は、 β -CD OH 基の水素原子と δ -VL のカルボニル酸素原子間の距離が 1.8 Å 以下、かつ O-H-O 原子間角度が 150° 以上とした。

【結果と考察】 373 K における β -CD 1 分子系の MD トラジェクトリから、 β -CD が δ -VL 1 分子を安定に包接することを確認した上で、“標準的” 反応機構 (β -CD δ -VL 間水素結合形成および OH 基による求核攻撃) を満たす反応物複合体構造の探索を行った。しかしながら、これら条件を

満たす反応物複合体構造は 300 ns の 600,000 スナップショット中に存在しなかった。そこで被包接 δ -VL に対して β -CD δ -VL 間水素結合形成頻度および密度汎関数法による基準振動解析を実行したところ、水素結合形成頻度は 2% 程度と低いものの、実験で測定されている δ -VL のレッドシフトが確認され、被包接 δ -VL が水素結合形成無しで活性化されている可能性が示された。この結果を受け、水素結合を考慮せず、被包接 δ -VL が求核攻撃を受けている構造を探索したところ、図 1 に示す反応物複合体構造が得られた。この結果は、一分子 β -CD 反応機構では水素結合無しに活性化された被包接 δ -VL への求核攻撃により開環重合反応の開始反応が起こり得ることを示している。

図 1 の構造において求核攻撃を行うグルコースは空孔内側に向けて大きく傾いて歪んでいる。1 分子 β -CD 反応機構において水素結合形成と求核攻撃が両立しなかった原因として、 β -CD の空孔中心に包接されている δ -VL に β -CD が水素結合を形成、あるいは求核攻撃を行うには、グルコースのこのような大きな歪みが必要であり、複数のグルコースが同時に歪むことが困難であるためと推定できる。この困難は複数の β -CD を考慮する複分子 β -CD 反応機構では解消できる可能性があると考え、12 分子の β -CD を含んだモデル系の MD 計算を実行し、複数 β -CD を考慮して反応物複合体探索を行った。その結果、被包接 δ -VL が包接 β -CD と水素結合を形成し、隣接する β -CD から求核攻撃を受ける反応物複合体構造が存在することが判明した (図 2 上)。逆に、隣接する β -CD が水素結合を形成し、包接 β -CD が求核攻撃を行う反応物複合体構造も存在した (図 2 下)。これらの反応物複合体構造の存在は、複分子 β -CD 反応機構では、一分子 β -CD 反応機構において困難であった水素結合形成と求核攻撃の両立が可能であることを示している。

以上の解析から、一分子 β -CD 反応機構の場合は、包接により活性化された δ -VL が β -CD から求核攻撃を受けるとする反応機構の可能性を示した。また、複分子 β -CD 反応機構の場合は、実験から想定される通りに、 δ -VL が水素結合形成により活性化され、 β -CD から求核攻撃を受ける機構が可能であることを示した。本講演では、各反応機構の他の反応物複合体構造も含めた、反応物複合体形成機構についてのより詳細な議論を行う。

【参考文献】

[1] Harada A. et al. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1143–1152. [2] Takashima Y. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13588–13589. [3] Osaki M. et al. *Macromolecules* **2007**, 40, 3154–3158.

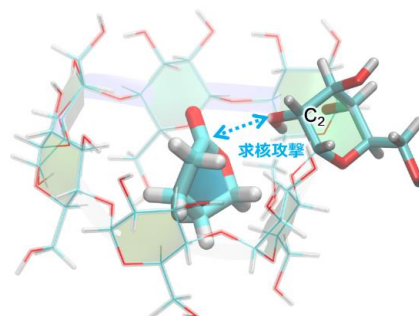


図 1 β -CD 1 分子系の反応物複合体構造

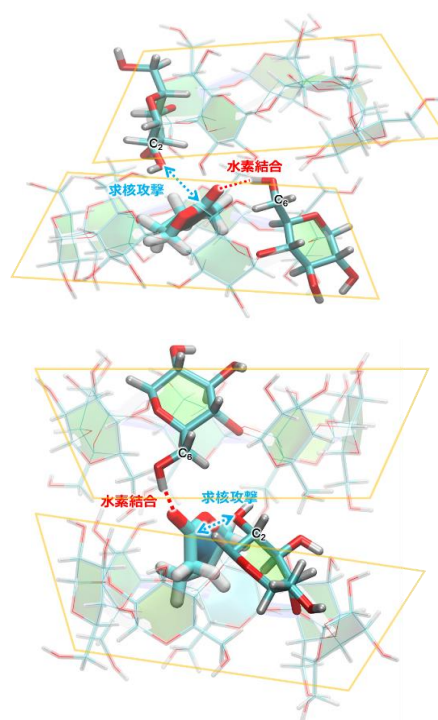


図 2 β -CD 2 分子による反応物複合体構造

相互作用解析によるハロゲン結合をベースとした共結晶生成過程の理解
(九大院・工¹, 九大院・総理², JST CREST³) ○松原 賢¹, 水上 渉², 青木 百合子^{2,3}

Insights on the formation of halogen bonding cocrystal
using *ab initio* interaction analysis

(Dept. Eng. Kyushu Univ.¹, Dept. Sci. & Eng. Kyushu Univ.², JST CREST³)

○Ken Matsubara¹, Wataru Mizukami², Yuriko Aoki^{2,3}

【緒言】 近年創薬などの分野で共結晶が注目をあつめている。複数成分からなる結晶をつくることで溶解度など諸処の物性を改善することが可能となるためである。他方、共結晶の生成過程に関する分子論的な理解はまだ進んでいるとは言い難い。

そこで我々は共結晶の生成過程を分子論的立場から明らかにすることを目指した研究を進めている。本研究では右図に挙げたチオモルホリン (TMO) とテトラフルオロ 1,4-ジヨードベンゼン (TFDIB) からなる系に着目した。断片的ではあるものの、この TMO と TFDIB の共結晶は分子レベルで機械化学的合成法による生成過程が捉えられており[1]、共結晶生成を研究する上でのモデル系として適している。さらに、この系では TMO の窒素ないし硫黄と TFDIB のヨウ素の間に異なるハロゲン結合が生じることに特徴がある。この系においては N-I 間と S-I 間のハロゲン結合の安定性や指向性のバランスが、結晶生成過程のみならず、結晶構造自体を支配していると考えられる。本研究では第一原理計算を用いて TMO と TFDIB 間に働く相互作用の詳細な解析をおこなうことともに、そのモデル化(力場作成)に取り組んでいる。

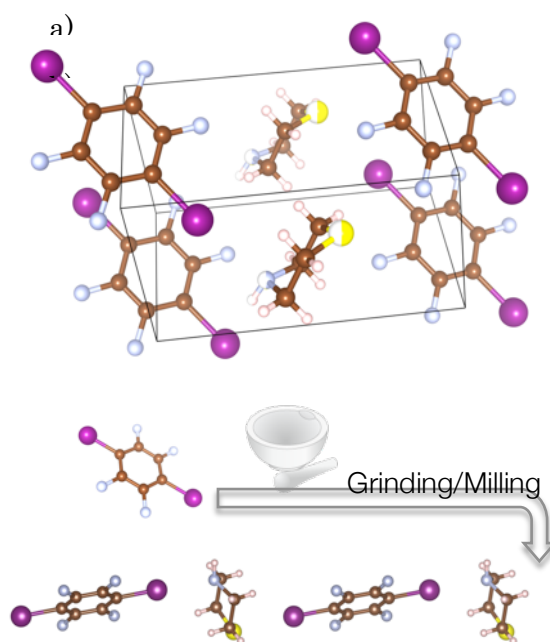


図1 a) TMO と TFDIB の共結晶の結晶構造
b) この共結晶は機械化学的合成法 (e.g. Milling)によって作られる。本系は S-I と N-I 間のハロゲン結合によって繋がった 1 次元分子鎖が束なった構造をしている。

【計算法】 TMO と TFDIB の間の2種のハロゲン結合の強さを DLPNO-CCSD(T) を用いて見積もった。構造は RI-MP2 で求めた安定構造を用いた。基底関数は def2-aug-TZVPP と def2-TZVP -P (フッ素には def2-aug-TZVPP を使用)をそれぞれ用いた。また、相互作用解析には主に

SAPT0 を用いた。 SAPT0 の計算は ECP を用いない全電子計算であり、ヨウ素の相対論効果を考慮するために X2C ハミルトニアンを適用した。 基底関数には Neese らによる DKH ハミルトニアンに対して最適化された SVP を使用し、aug-cc-pVDZ の diffuse 関数を追加した。 また、二量体についての2次元の Potential Energy Surface と、1次元方向繋がった多量体の計算には密度汎関数法 (DFT) を用いた。 汎関数には ω B97XD を使用した。 Post-Hartree-Fock 法の計算には ORCA 3.0.2, SAPT0 には PSI4, DFT 計算には Gaussian09 をそれぞれ用いた。

【結果】 二量体については S-I および N-I ハロゲン結合の強さはそれぞれ 5.8 kcal/mol, 8.4 kcal/mol となった。 多量体に対する DFT 計算からはハロゲン結合の強さは二量体の場合と比較して 0.1 ~ 0.6 kcal/mol 程度の幅で変動することがわかった。 この結果は二量体での解析結果やそれを元にした作成したモデルが多量体にもそのまま適用できる可能性が高いことを示唆している。 次に下の図2に DFT を用いた2次元ポテンシャル面と SAPT0 による角度方向の変化に対する相互作用解析の結果を示す。 2次元ポテンシャル面からはハロゲン結合特有の強い方向依存性が確認された。 また、従来からの研究によって示唆されているように本系におけるハロゲン結合の角度依存性も Exchange Repulsion が支配的要因であることが見て取れる[2]。 現在、一連の結果を元にして本系に対する AMOEBA Force Field [3,4] などの分極可能力場を作成している。 作成した力場の詳細と Elongation 法を用いた大規模第一原理計算との比較などについては当日報告する予定である。

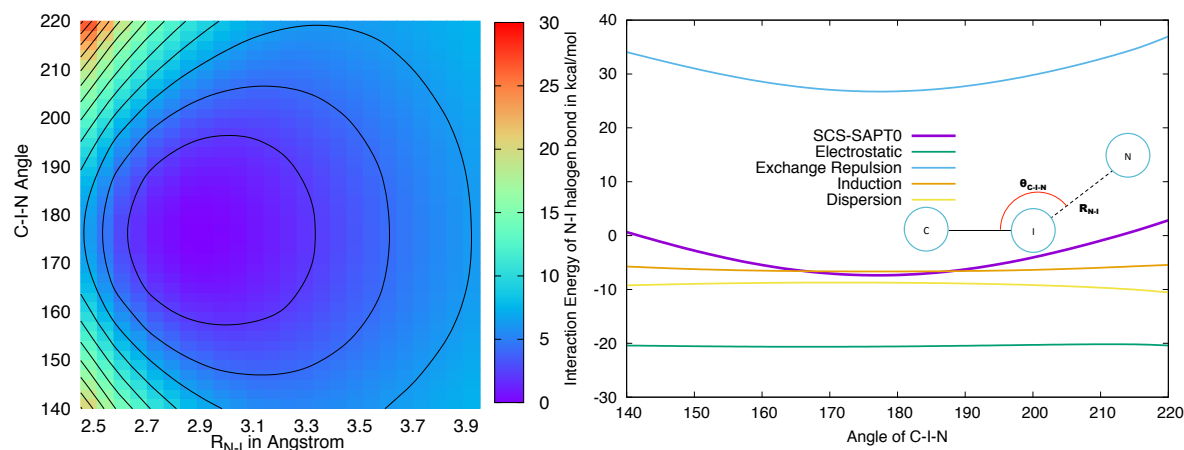


図2 (左) ω B97XD/6-31+G* (6-31+G* for F, cc-pVDZ for I) レベルで計算した N-I ハロゲン結合のポテンシャル面と (右) SAPT0 による角度方向の相互作用解析

【参考文献】

- [1] D. Cinči, T. Frišćić and W. Jones, J. Am. Chem. Soc. **130**, 7524 (2008)
- [2] A.J. Stones, "The theory of intermolecular forces", Oxford University Press (2013)
- [3] J.W. Ponder et al., J. Phys. Chem. B **114**, 2549 (2010)
- [4] X. Mu et al., J. Phys. Chem. B **118**, 6456 (2014)

Photoactive yellow protein の水素結合に関する理論的研究
(京大院・理) ○田村 康一、林 重彦

Theoretical study on the hydrogen bond of photoactive yellow protein
(Grad. Sch. Sci., Kyoto Univ.) OKoichi Tamura, Shigehiko Hayashi

Halorhodospira halophila の photoactive yellow protein (PYP) は 125 残基の水に可溶な光受容蛋白質であり、*H. halophila* の負の光走性に関与していると考えられている。

PYP のクロモフォアは *p*-coumaric acid であり、チオエステル結合によって Cys69 の側鎖と共有結合を形成している。共鳴ラマン分光によると、暗状態においてクロモフォアは脱プロトン化して phenolate anion として存在している。暗状態の X 線結晶構造によると、phenolic oxygen は近傍の Tyr42、Glu46、Thr50 と Arg52 と共に水素結合ネットワークを形成している。

青色光を吸収することで、PYP の光サイクルが駆動される。室温における大雑把な描像は以下ようになる。暗状態 (pG) において青色光を吸収した PYP はナノ秒のオーダーで red-shifted 中間体 (pR) に遷移する。このときクロモフォアの骨格が歪む。次にマイクロ秒からミリ秒のオーダーで最も長寿命な blue-shifted 中間体 (pB) に遷移する。pB はミリ秒から秒のオーダーで pG へ戻る。pR から pB へ遷移する折に、Glu46 からクロモフォアにプロトンが移動すると考えられている。

PYP の光サイクルの性質は蛋白質周囲の環境の影響を受ける。pB 形成には、蛋白質全体の大規模な構造変化が伴うと幾つかの水溶液中の実験は示唆している。一方で、時間分解 X 線結晶学が解いた、PYP の結晶中の構造変化はクロモフォア周辺に限られている。さらに、PYP の周囲の水分子が、pB 形成時の構造変化の大きさや光サイクル中間体の寿命に影響を与えることを示唆する実験も存在する。

本研究では、周囲の水分子が PYP の物理化学的性質に与える影響を分子シミュレーションによって調べた。まず、従来の QM/MM 法によって、周囲の水分子が Glu46 とクロモフォアの間のプロトン移動の energetics に与える影響を調べた。Glu46 とクロモフォアの間の水素結合は、低障壁水素結合 (low-barrier hydrogen bond, LBHB) であることが、結晶に対する中性子散乱実験により示唆されている[1]。同実験は、Arg52 が脱プロトン化していることも示唆している。我々は周囲の水分子の有無と Arg52 のプロトン化状態を変更したモデルを複数

調べ、これらの影響が無視できないことを明らかにした。

さらに、我々は水溶液中における蛋白質内の水分子の挙動を調べた。水溶液中の蛋白質は、結晶中とは異なり複数の conformational substates の間を遷移すると考えられる。従って、蛋白質の構造変化に伴う、蛋白質内の水分子の再配置の可能性を調べなければならない。そのために、QM/MM RWFE-SCF 法[2]によって、蛋白質と周囲の水分子の熱揺らぎと、これに結合した活性部位の電子状態変化を調べた。その結果、我々は2つの異なる conformational substates を発見した。一方は、X線結晶構造のように蛋白質内部の水分子が排除された状態であった。もう一方では、bulkの水分子が蛋白質内部の活性部位にまで到達し、Glu46 とクロモフォア間の水素結合の性質を変化させていた（図1）。詳細は当日報告する。

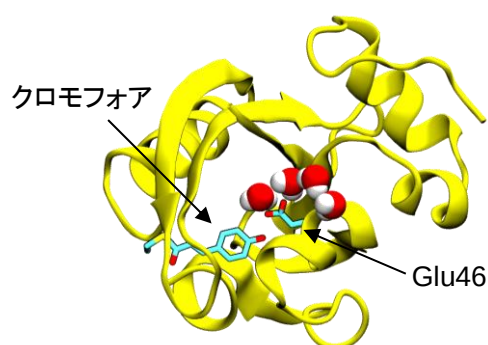


図1. 蛋白質（黄色）の内部に水分子が浸入する。

References

- [1] Yamaguchi, et al. *PNAS* **2009**, 106, 440–444.
- [2] Kosugi, T. and Hayashi, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, 8, 322–334.

大規模原子分子系に向けた効率的 Elongation 法の展開と応用

(九大院総理工¹, JST-CREST²) ○青木百合子^{1,2} Liu Kai¹, 水上 渉¹, 折本 裕一¹

Development of Elongation method and its applications toward gigantic systems

(Kyushu Univ.¹, JST-CREST²) ○Yuriko Aoki^{1, 2}, Liu Kai¹, Wataru Mizukami¹, Yuuichi Orimoto¹

【序】飛躍的な発展を遂げた量子化学計算であるが、未だ生体高分子や固体などの巨大系に対しての高精度かつ高速計算は依然として困難である。現在までに我々は、局在化と相互作用を繰り返しながら高分子の重合反応を計算機上で実現することにより、効率的に電子状態を合成するための新規な方法を開発してきた。近年、一次元系を仮定したこの Elongation (ELG) 法[1]を、超高精度で二次元・三次元系に適用可能となるように発展させ[2, 3]、高速かつ厳密にバルク系の電子状態をも計算できる 3D-Elongation (3D-ELG) 法に展開しているので、その一部を紹介する。

【方法】ELG 法では、図 1 に示すように高分子重合を模倣して小さな高分子の電子状態計算から出発するが、その正準軌道 (CMO) の形を特定の領域に局在化するように変換し、領域局在化分子軌道 (RLMO) を作成することが基本にある。出発となる高分子に対して、新しい反応分子 (Attacking monomer) が近づいてきたときを想定して、高分子側の軌道について、反応分子から遠く離れた部分に局在化した Frozen RLMO と反応分子と直接相互作用する Active RLMO に分ける。次に Active RLMO のみを Attacking monomer と相互作用させる。言い換えれば、Active RLMO と反応分子の CMO のみを基底とした固有値問題を解き、反応に関与しない Frozen RLMO は計算に含めない。ただし、この Frozen RLMO をはずす操作により計算精度が落ちてしまつては意味がないため、相互作用に関わる軌道は全て Active RLMO に含まれる必要がある。よって、Active RLMO における Frozen 領域 (図 1 における A 領域) における自己重なり積分の大きさが、予め設定した閾値以上をもつ軌道は全て Active RLMO と定義するように自動制御していることから、非局在化系に対しても精度を保った計算が可能となる。また、Active RLMO の A 領域における自己重なりがほぼゼロになると、その部分の基底関数を計算から外す AO-cutoff を開始する (図 1 Step3 A₁ 部分) ため、オーダー-N 計算が可能となる。

実際の生体高分子や高分子材料においては、高分子間や溶媒との相互作用で大きく分極したり、三次元的に絡み合ったりしているため、本手法の汎用性をさらに広げる必要がある。そこで、三次元の材料設計も見据えて、いかなる高分子にも本手法の有利性が発揮できるよう様々な改良を行っている。また、金属を含む系や分子結晶にも適用となるよう相対論効果や電子相関効果の導入も手がけている。

RLMOs in Elongation method

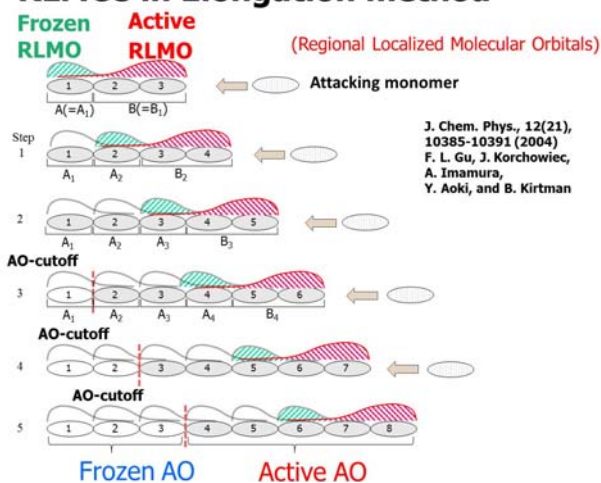


図 1 1D-ELG 法による RLMO の概念図

【結果】特に生体系においては、溶媒中での解離やカウンターイオンの影響により分極しているケースが多く、電荷を有する系や Twitter イオンを成している系に対しても高精度かつ高速に適用可能にする必要がある。そこで、反応分子の電荷を生成系の場所に置いた状態（intermediate electrostatic field (IEF)) の下で SCF 計算を行う手法を導入した [4]。電荷の計算の仕方において 5 種類(図 2 中の A, H, M, N, V)を適用し、全エネルギーにおける従来法との誤差が改善されることが確認された (図 2)。

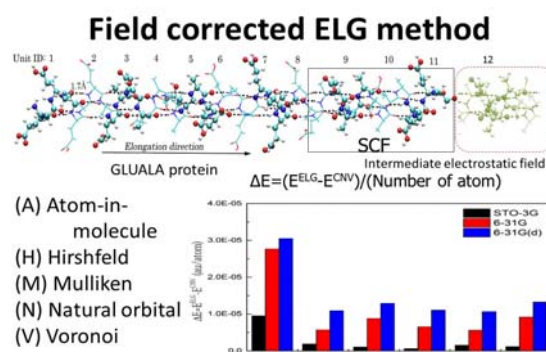


図 2 GLUALA protein の IEF 法によるエネルギー誤差

一方、三次元系用 3D-ELG 法が、一次元系用 1D-ELG 法と異なる点は、Active RLM0 を含む反応末端が Frozen 領域に接近した場合に、一旦凍結された Frozen RLM0 を再 Active 化し、相互作用に関わる全ての軌道を固有値問題に含めるところにある。必要とする Active RLM0 数が増えるために計算時間は増えるが、伸長過程を通して増え続けることはない。計算時間の内訳はむしろ、Active 化した軌道を再度各領域に Re-frozen させるルーチンにあることが分かる (図 3 左)。

そこで、これまで反応分子との相互作用毎に A 領域側にあるセグメントを順次 Frozen させていた領域局在化法を、解凍した全ての領域に対して一度に各領域に局在化させる手法に置き換えたところ、従来の 3D-ELG 法に比べて計算時間の大幅な改善が見られた。比較的大きなタンパク質 (3EQS) に適用し、Active RLM0 数の増大に伴う反応部 SCF 後の局在化に要する付加的な時間を含めても、全体として半分程度の計算時間の短縮が確認できている (図 3 右) [5]。

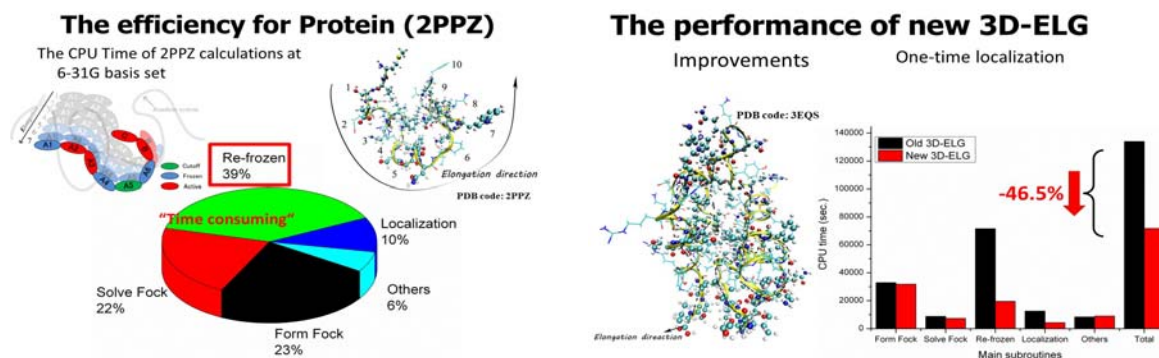


図 3 タンパク質 (2PPZ) への 3D-ELG 法計算時間の解析 (左) と 3EQS への応用 (右)

現在の ELG 法の開発状況を表 1 に示す。Post-HF レベル計算の $O(N)$ 化が重要であるが、LMP2、CI(S)法は導入済みで、CASSCF、TDDFT 等についても手がけている。開殻系 ELG はある程度完成に近く、3D-ELG-OPT 法、遷移状態探索法、相対論効果導入は開発中である。

[1] A. Imamura, Y. Aoki, K. Maekawa, *J. Chem. Phys.*, 95 (1991) 5419. [2] Y. Aoki, F. L. Gu, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 14 (2012) 7640. [3] K. Liu, L. Peng, F. L. Gu, and Y. Aoki, *Chem. Phys. Lett.*, 560 (2013) 66. [4] K. Liu, J. Korchowiec, and Y. Aoki, *ChemPhysChem*, 16, 7 (2015) 1551. [5] K. Liu, Y. Yan, F. L. Gu, and Y. Aoki, *Chem. Phys. Lett.*, 565 (2013) 143.

Elongation status				
1D		2D, 3D		Applications
HF	DFT	HF	DFT	Polymers
FF	UHF	FF	PCM	Proteins
OPT	ROHF			DNA
CI(S)	Vib.			Nanotube
LMP2	PCM			Polyphyrins
CASSCF	MD			Molecular stacking
TDDFT	Band			
TDHF				Nano-systems

表 1 ELG 法の開発状況

Janus kinase 阻害剤の選択性に関する理論的研究

(安田女子大・薬¹, 筑波大院・数理²)

○下堂 靖代¹, 杉本 祥子¹, 山口 俊和¹, 守橋 健二²

Theoretical study on selectivity of Janus kinase inhibitor

(Faculty of Pharmacy, Yasuda Women's University¹,

Graduate School of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba²)

○Yasuyo Shimodo¹, Shoko Sugimoto¹, Toshikazu Yamaguchi¹, Kenji Morihashi²

【序】

プロテインチロシンキナーゼの一種である Janus キナーゼ (JAK) ファミリーは, 4 つのタイプ (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) に分類され, それぞれ免疫や造血に関与するサイトカインおよび増殖因子のシグナル伝達に関わる. JAK 阻害薬は, これらの ATP 結合部位に作用し, 自己免疫疾患や骨髄増殖性腫瘍などに適応される. 現在, 国内では Tofacitinib (TFT) が関節リウマチの治療薬として, Ruxolitinib (RXT) が骨髄線維症の治療薬として承認されている (図 1).

効果的で副作用の少ない JAK 阻害薬の改良・開発においては, 疾患の治療標的となるタイプへ高い選択性を持たせることが求められるため, JAK 阻害薬の各タイプへの結合性について理解することは重要である. 本研究では, TFT および RXT について各タイプとの結合エネルギーと *in vitro* 試験における阻害効果との相関性を再現する計算科学的手法を確立し, これらの相互作用基盤の解明に取り組む.

【計算】

JAK3 と TFT 複合体の三次元構造 (PDBID : 3LXK) を基に, JAK1 (H869~L1152), JAK2 (T842~I1126), JAK3 (T815~L1098) を SWISS-MODEL サーバーによりホモロジーモデリングし, TFT および RXT との複合体モデルをそれぞれ構築した. ここで RXT については, JAK ファミリーとの複合体構造が未知であるため, がん原性遺伝子チロシンプロテインキナーゼ c-Src との複合体構造 (PDBID : 4U5J) を参考に, 先でホモロジーモデリングした各 JAK タイプとの複合体モデルも構築した. また, RXT の pKa は 11.8 および 4.3 であることから, 体内では一価のイオン型で存在する割合が最も高いため, 3 位の窒素をプロトン化したイオン型 (RXT⁺¹) との複合体モデルも考慮した.

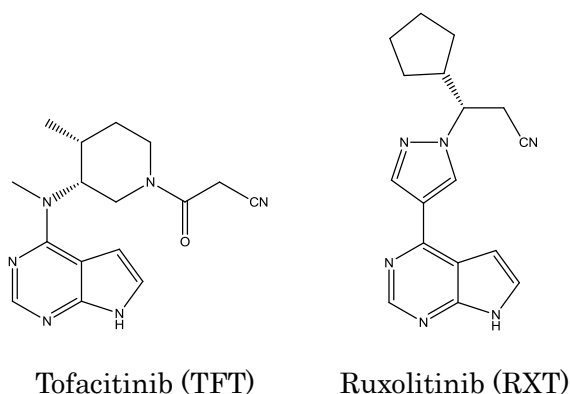


図 1 : JAK 阻害薬

これらモデル構造の歪みを取り除くため、分子力学 (MM) 法によるエネルギー最小化計算を行った後、フラグメント分子軌道 (FMO) 法による電子状態計算を行った。ここで、RXT のシアノ基の炭素原子は、c-Src との複合体中で sp^2 性を持つことから、この炭素原子を sp^2 として生成した力場も用いて MM 計算を行った。MM 計算には AMBER11, FMO 計算には ABINIT-MP を用いた。

【結果と考察】

表 1 は、各 JAK タイプと TFT について、JAK を構成するアミノ酸残基と TFT 間に相当するフラグメント間相互作用エネルギー ΔE_{IJ} から算出された結合エネルギーを示したものである。JAK ファミリーと TFT 複合体における親和力は、 $JAK3 > JAK1 > JAK2$ の順に強く、これは *in vitro* 試験で得られている IC_{50} (50%阻害濃度：阻害薬が標的タンパク質の半数を阻害するのに必要な濃度) と相関するものであった。

一方、表 2 には、3LXK および 4U5J を参照して構築した各 JAK タイプと RXT^{+1} について、JAK を構成するアミノ酸残基と RXT^{+1} 間に相当する ΔE_{IJ} から算出された結合エネルギーを示した。ここでは、3LXK 参照モデルの全エネルギーに対する 4U5J 参照モデルの相対エネルギーも示した。JAK ファミリーと RXT^{+1} について、*in vitro* 試験で得られている IC_{50} 値から予測される親和力は $JAK2 \simeq JAK1 \gg JAK3$ であるが、本計算では $JAK1 > JAK3 > JAK2$ の順に強く、 RXT^{+1} の JAK2 への選択性は示されなかった。いずれの参照モデルにおいても同様の傾向であった。このため、各 JAK タイプと RXT および RXT^{+1} の複合体モデルについては再検討している。現在のところ、ドッキングシミュレーションにより予測された複合体構造について分子動力学計算を実行し、JAK3 においては RXT および RXT^{+1} とともに ATP 結合部位を外れるのに対し、JAK1 および JAK2 における RXT との結合エネルギーはそれぞれ $-125.7 \text{ kJ mol}^{-1}$, $-123.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ と同等の親和性を示す結果を得ている。

表 1：FMO HF/6-31G(d)計算による JAK ファミリーと TFT の結合エネルギー ΔE_{bind} (kJ mol^{-1})

参照構造		JAK1	JAK2	JAK3
3LXK	ΔE_{bind}	-170.8	-157.6	-175.9
Exptl	IC_{50} (nmol L^{-1})	3.2	4.1	1.6

表 2：FMO HF/6-31G(d)計算による JAK ファミリーと RXT^{+1} の結合エネルギー ΔE_{bind} (kJ mol^{-1}) と相対エネルギー ΔE_{rel} (kJ mol^{-1})

参照構造		JAK1	JAK2	JAK3
3LXK	ΔE_{bind}	-213.1	-99.2	-164.3
	ΔE_{rel}	0.0	0.0	0.0
4U5J	ΔE_{bind}	-288.4	-130.9	-177.4
	ΔE_{rel}	-100.0	-121.6	-51.5
Exptl	IC_{50} (nmol L^{-1})	3.3 ± 1.2	2.8 ± 1.2	428 ± 243

分子動力学法を用いた cAMP 結合による

catabolite activator protein (CAP) の構造変化と機能発現に関する研究

(京都府大・院生命環境¹, 産総研²) ○小嶋 麻由佳¹, 福西 快文², リントゥルオト 正美¹

Molecular dynamics study on cAMP-mediated conformational change and functional expression of the catabolite activator protein (CAP)

⁽¹⁾ Grad. Sch. of Life and Environ. Sci., Kyoto Pref. Univ., ⁽²⁾ AIST)○Mayuka Ojima¹, Yoshifumi Fukunishi², Masami Lintuluoto¹

【序】Catabolite activator protein (CAP) はアロステリック構造変化を示す代表的なタンパク質で、遺伝子転写調節因子として生命にとって重要な役割を果たすことから数多くの研究がなされているが、アロステリック構造変化と機能発現の詳細はよくわかっていない。CAP はホモ二量体で、cAMP 結合サイトである CBD (cAMP Binding Domain) と DNA 結合サイトである DBD (DNA Binding Domain) から構成される (Fig. 1)。cAMP が結合すると CBD とは離れた DBD の構造がアロステリックに大きく変化する。これにより、特異的な DNA 配列との結合が誘導され CAP-cAMP-DNA 複合体を形成する (Fig. 2)。

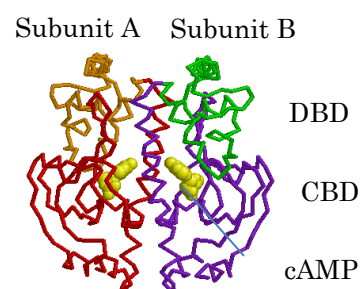


Fig. 1 CAP の構造
(PDB ID: 1o3t)

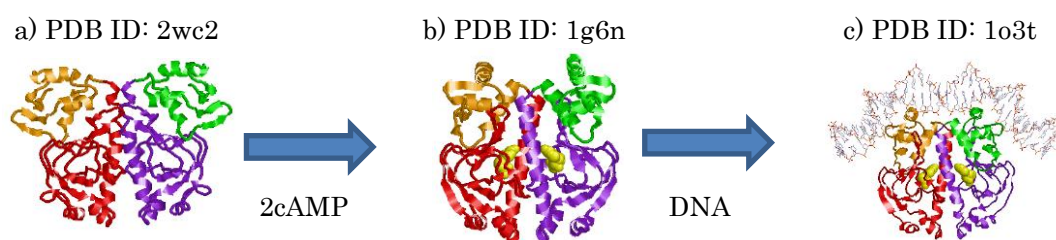


Fig. 2 CAP への cAMP 及び DNA の結合過程

実験的結果から 1 分子目の cAMP の結合が 2 分子目の結合に影響を与えることが報告されている。また、我々の先に行った計算結果から CAP は 2 量化によって安定化することが分かった。そこで 2 量体界面が cAMP 結合情報伝達に重要であると考え、特に cAMP 結合によって 2 次構造が変化する 2 量体界面に存在するロイシンジッパー (LZ) に着目し、cAMP 結合によるアロステリック構造変化について、Molecular Dynamics (MD) 法を用いた研究を行った。

【実験】NMR 構造である 2wc2 (cAMP なし)、X 線結晶構造である 1g6n (2 分子 cAMP 結合状態) と 1o3t (2 分子 cAMP-CAP-DNA 複合体) を基にモデル化を行った。MD 計算は myPresto ver.4.0 を用いて 6 ns 行った。NVT アンサンブル、温度: 300 K、タイムステップ: 2 fs、力場: Amber 99、溶媒: tip3p モデル、Cut off: 12 Å、長距離クーロン力: FMM 法の条件で行った。

【結果と考察】初期構造を参照構造とした主鎖の根平均二乗距離 (RMSD) の結果より、cAMP が結合していない 2wc2 は 6ns 後の値が 4.3Å で cAMP が結合している 1o3t、1g6n に対してそれぞれ 2.0 倍、1.5 倍であった。そこで、主鎖の根平均二乗ゆらぎ (RMSF) を調べると Fig. 3 に示すように 2wc2 の片方のサブユニットの揺らぎが特に大きいことが分かった。サブユニット B の CBD を比べると、2wc2 は 1o3t、1g6n よりも特に揺らぎが大きいことが分かる。RMSF が 4 Å 以上の残基を調べると、全て β -シート構造に挟まれたループ構造に位置していた。

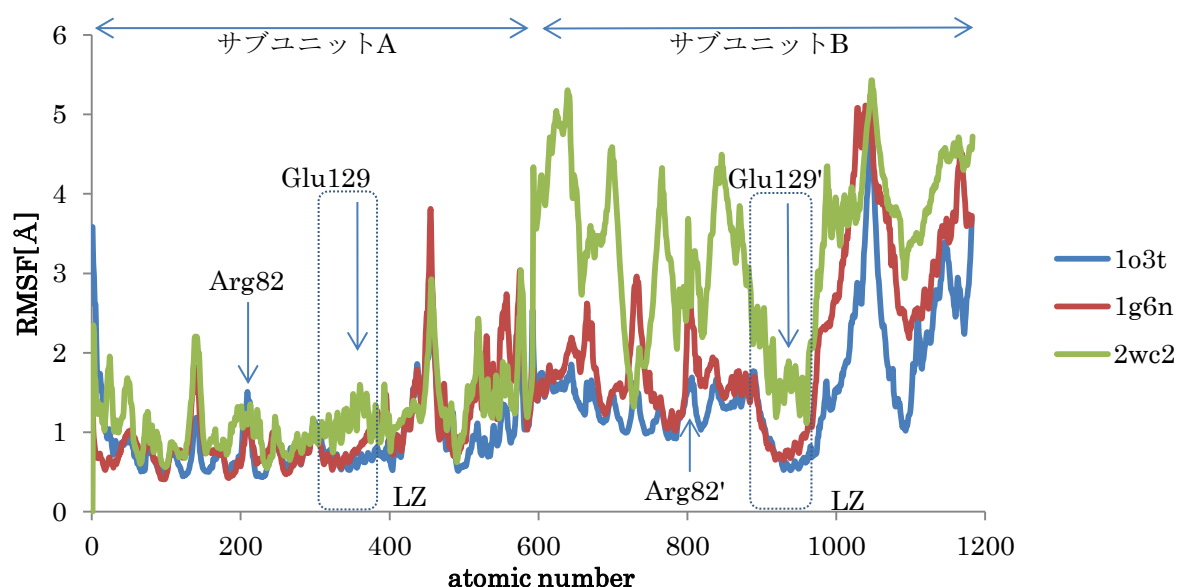


Fig. 3 主鎖に対する RMSF

次に、サブユニット B の LZ 内の Glu129' に揺らぎが見られる。また、cAMP 結合サイトである Arg82' でも変化が見られる。実験結果から、一方のサブユニットの Arg82 は他方の Glu129' と塩橋を形成することが確認されている。しかし、我々の研究からは、Glu129-Arg82' の塩橋は確認できたが、Glu129'-Arg82 の塩橋は確認できず、非対称性が示された。

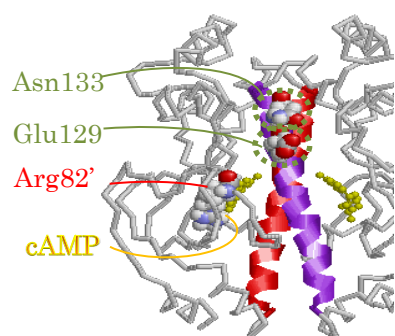


Fig. 4 LZ の伸長について

1g6n の CBD では、cAMP が Arg82' へと結合するとともに Arg82'-Glu129 の塩橋は切断される。Glu129 と Asn133、Asn133 と Leu137 での相互作用が両方のサブユニットで確認され、LZ に位置する C-ヘリックスがヒンジ部方向に 2 ループ伸長していることも示された (Fig. 4)。

DBD では、D-ヘリックスの Arg142 が Asp138 と相互作用し、ヒンジ部方向に 1 ループ伸長していた。Arg142 は Leu137 と相互作用することもわかっている。以上より、cAMP が結合すると C-ヘリックスと D-ヘリックスはヒンジ部に向かって伸長し、末端で相互作用することにより DBD の構造変化が固定されると思われる。さらに詳細な原子レベルでの解析及び、エネルギー的解析を行っているところである。

FMO 計算におけるフラグメント分割法の詳細検討

(立教大・理¹, 東大・生産研², 日大・松戸歯³) ○坂口 正貴¹, 望月 祐志^{1,2}, 福澤 薫^{2,3}

“Detailed investigation of fragmentation scheme in FMO calculations”

(Rikkyo Univ., Fac. Sci.¹, Univ. Tokyo, IIS², Nihon Univ. Matsudo Sch. Dent.³)○Masataka Sakaguchi¹, Yuji Mochizuki², Kaori Fukuzawa³

【序】 フラグメント分子軌道 (FMO) 法[1-3]は、タンパク質の全量子論的な計算手法として最も普及している手法の一つである。ここで、対象系の共有結合の切断を伴うフラグメント分割は、これまでは慣例として sp^3 混成の炭素原子(BDA と呼ばれる[4])にて行われている。タンパク質では構成する各アミノ酸残基の C_α を BDA として分割することになるため、Fig. 1 のようにペプチド結合で分かれる生化学的なアミノ酸残基単位とフラグメント単位に“ズレ”が生じ、FMO 法の文脈から得られるフラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)[3]の解析結果が生化学的な直観に従わないということが起こり得る。切断を sp^3 炭素で試みた先行報告には文献[5,6]があるが、後者ではインフルエンザウィルス HA の抗体による認識に関する Thr83 と Trp94 の IFIE において慣例型ではなく、ペプチド結合部の

Fig. 1. フラグメント分割の仕方
 sp^2 混成のカルボニル炭素で切断を行わないと“不合理な結果”となることが示されているが、系統的な検証はなされてはいなかった。そこで、この新規の分割法による影響を慣例型と比較しつつ詳細に検討した。

【計算】 ABINIT-MP プログラム [3]を用い、4 体のフラグメント展開まで補正した FMO4-MP2 レベル [7,8]で計算を行った。本要旨では、紙面の関係から 10 残基のシニョリン、女性ホルモン受容体の 50 残基モデルの二つの結果を示す。用いた基底関数は、各々 6-31G*と 6-31G である。

【結果】 シニョリンでは、環境静電ポテンシャル(ESP)の扱いで、①AOC 近似[9]無し、②有り、③連続多重極展開(CMM)による評価の三通りを試み、通常 MO 計算による全エネルギーの誤差を評価した。計算結果を Table 1 にまとめる。文献[7]から期待されるように、FMO2 では誤差は ESP の扱いに拠らずに大きい、FMO4 では新規の切断法でも全く問題ないことが確かめられた。

次に、Fig. 2 に女性ホルモン受容体の活性部位にある Leu346 と Thr347 の FMO4-IFIE[8]の値を示す(ESP 条件は①)。主鎖分割の場合、ペプチド結合部位の水素結合の影響で値が異なることが見える。主鎖/側鎖を分離する場合、両分割法の差異はより顕在化されており、FMO4 の高い空間解像度を活かした解析を行う際には、新規分割の方がベターであると考えられる。

【謝辞】 本研究は、「HPCI 戦略プログラム 分野 4」と「立教大学 SFR」から支援を受けている。また、ご協力・支援いただいた渡邊千鶴氏と中野達也氏に深謝する。

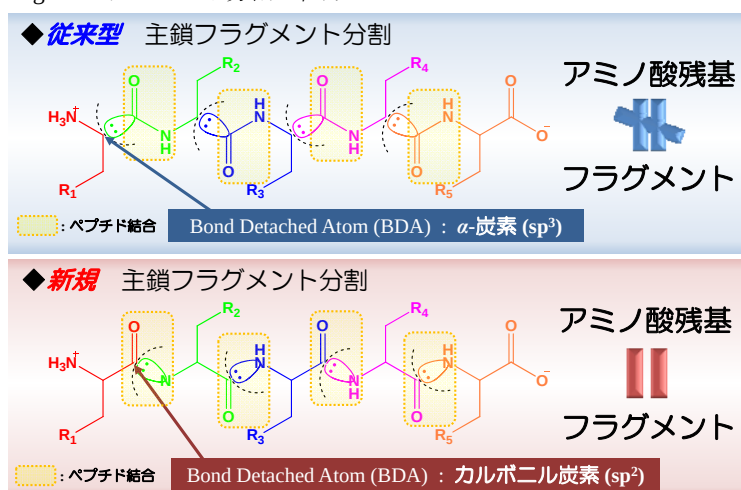
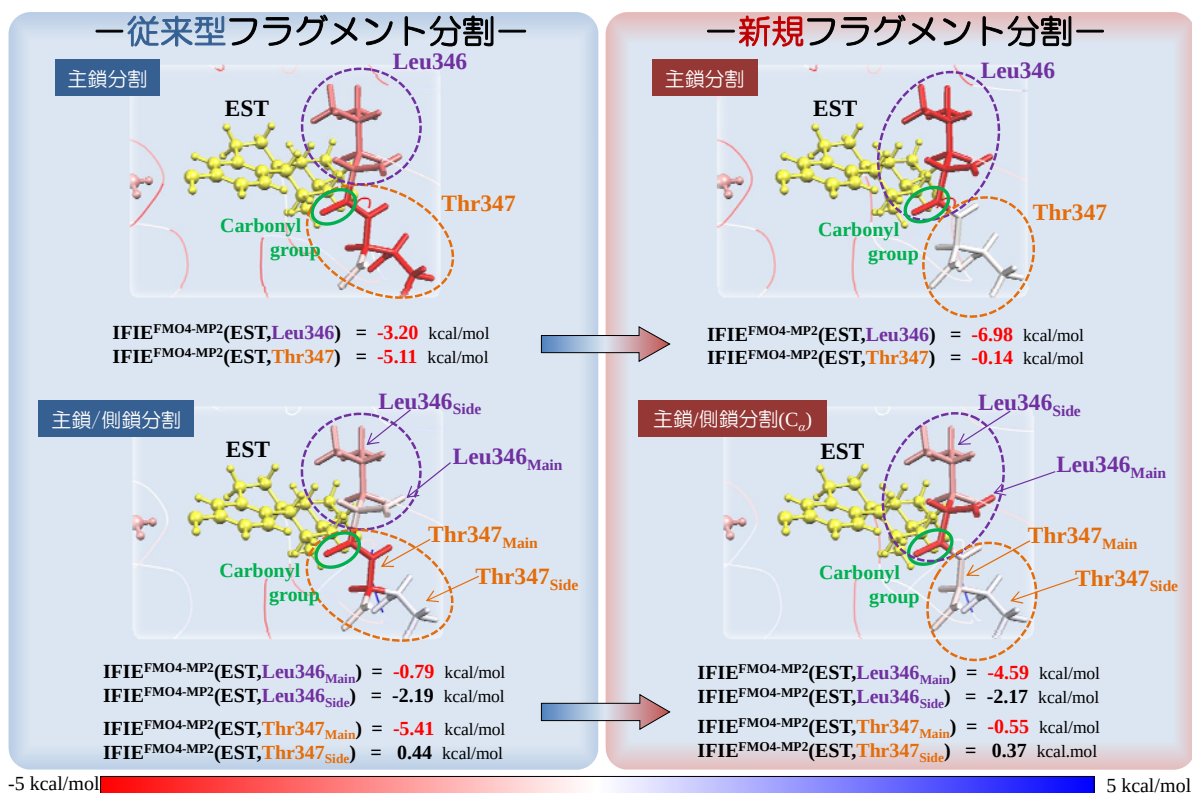


Table 1. シニョリンにおける全エネルギーの計算誤差 (通常のMO計算値を基準)

近似方法	分割方法 (薄青：従来型、薄赤：新規)	全エネルギーの誤差 [kcal/mol]		
		FMO2	FMO3	FMO4
① ESP近似なし	主鎖分割	13.74	0.50	0.35
	主鎖/側鎖分割	1012.37	-3.96	0.66
	主鎖分割	65.09	3.05	0.17
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _α)	777.72	10.37	0.55
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _β)	226.63	9.76	-0.08
② ESP-AOC近似	主鎖分割	18.01	2.80	1.16
	主鎖/側鎖分割	963.17	-9.98	0.13
	主鎖分割	71.70	5.67	0.05
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _α)	834.02	16.21	3.27
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _β)	206.55	21.23	-3.14
③ CMM	主鎖分割	13.59	0.78	0.10
	主鎖/側鎖分割	1012.36	-3.93	0.63
	主鎖分割	65.09	3.05	0.18
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _α)	777.70	10.41	0.49
	主鎖/側鎖分割 (BDA ; C _β)	226.61	9.80	-0.11

Fig. 2. 女性ホルモン受容体におけるLeu346とThr347のIFIEの比較



【文献】 [1] "The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems", (2009, CRC). [2] D. G. Fedorov et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14** (2012) 7562. [3] S. Tanaka, et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16** (2014) 10310. [4] T. Nakano et al., *Chem. Phys. Lett.* **318** (2000) 614. [5] K. Tamura et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **80** (2007) 721. [6] Yoshioka et al., *Theor. Chem. Acc.* **130** (2011) 1197. [7] T. Nakano et al., *Chem. Phys. Lett.* **523** (2012) 128. [8] C. Watanabe et al., *J. Mol. Graphics Mod.* **41** (2013) 31. [9] T. Nakano et al., *Chem. Phys. Lett.* **351** (2002) 475.

分子動力学シミュレーションによる光捕集アンテナの
サブユニット B820 に関する理論的研究

(琉大院理工¹, 琉大理²) ○山内真梨江¹、東雅大²

Theoretical study on the B820 subunits of light-harvesting complexes
with molecular dynamics simulation

(University of the Ryukyus) ○Yamauchi Marie, Higashi Masahiro

【序】

光合成において光エネルギーを集める役割を担う光捕集アンテナであるLH1やLH2は、高い自己組織能力を持つ。そのため、そのサブユニットである2つのポリペプチドと2つの色素からなるB820の構造や物性は古くから研究されてきた。例えば、 α と β の2種類のポリペプチドとバクテリオクロロフィル (BChl) a を構成分子として、界面活性剤の濃度を調節することによってB777からサブユニットB820へ、B820から高次会合体(B873)へと再構成が可能である(図1)。この再構成においてN末端のアミノ酸残基が重要であると考えられている[1]。また、LH1 α ポリペプチドとLH2 β ポリペプチドのように異なる光捕集アンテナ由来のB777間でもB820を形成することも知られている[2]。しかし、現在においてもB820の構造の詳細や形成過程はよく分かっていない。そこで本研究では、分子動力学(MD)シミュレーションによりLH1並びにLH2由来のB820の構造の同定を行う。さらにB820の野生体と混成体における結合自由エネルギーも計算し、実験結果と比較検討することで、再構成においてどのアミノ酸残基がどのように重要か明らかにする。

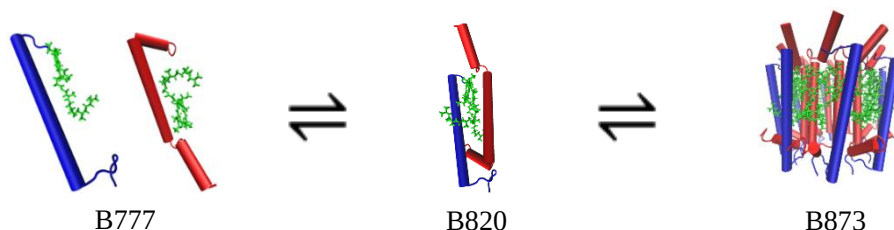


図 1. LH 複合体の会合状態

【計算詳細】

まず、*Phaeospirillum molischianum* 由来の LH2 複合体の X 線結晶構造(PDB code: 1LGH)から、過去の実験結果[1,3]から示唆されるように BChl の ring III と V が重なる形で BChl 2 分子と α ポリペプチドと β ポリペプチドを取り出し、LH2 α と LH2 β から構成される B820 の初期構造を作成した。次に、溶液中の *Rhodospirillum rubrum* 由来の LH1 α と LH1 β の構造(PDB code: 1XRD, 1WRG)を LH2 の B820 に重ね合わせて LH1 α と LH2 β から構成される B820、LH1 α と LH1 β から構成される B820 の初期構造を作成した。周囲の環境として、再構成実験で用いられるヘキサフルオロアセトン(HFA)と POPC 二重膜を用いた(図 2)。分子力場は、ポリペプチドに Amber ff99SB-ILDN、BChl と HFA に Amber GAFF、POPC に Amber LIPID14 を用いた。ユニットセルのサイズは HFA 中では $100\text{\AA} \times 100\text{\AA} \times 100\text{\AA}$ とし、POPC 中では $125\text{\AA} \times 125\text{\AA} \times 110\text{\AA}$ とした。系全体の原子数は HFA 中で約 58,000 個、POPC 中で約 150,000 個となった。計算プログラムは Amber 14 を用いた。

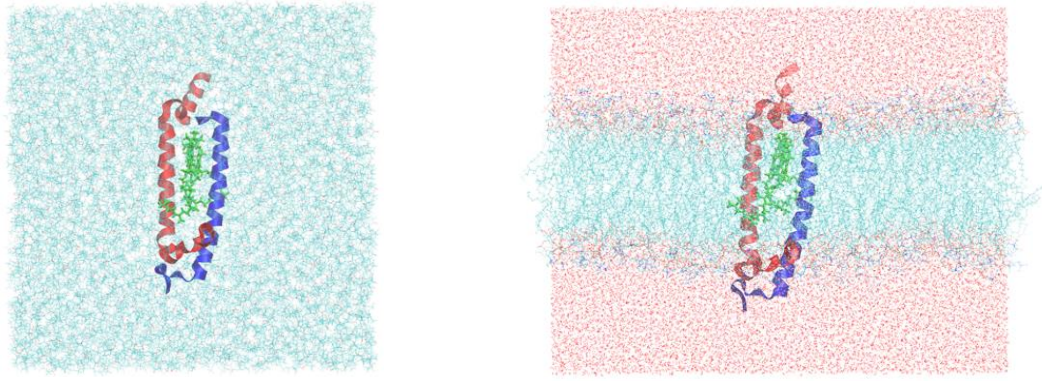


図 2. HFA (左) および POPC (右) 中の B820

【結果と考察】

50 ns の MD シミュレーションを行った後の B820 の全体像を図 3 に、各 B820 の N 末端での代表的な水素結合を図 4 に示す。まず、LH2 α と LH2 β から構成される B820 では HFA 中と POPC 中で大きな違いは見られなかった。また、LH2 複合体の X 線構造と比較して、N 末端側では α と β 間の水素結合の組み換えが見られ、より多くの水素結合が確認されたが、それ以外の箇所で α と β 間に水素結合は生成されなかった。この計算結果は実験結果と一致する。また、LH1 α と LH2 β から構成される B820、LH1 α と LH1 β から構成される B820 でも同様に N 末端で α と β 間に水素結合が生成していることが確認された。さらに、これらの B820 では C 末端でも α と β 間に水素結合が見られた。

現在、アンブレラサンプリング法と Weighted Histogram Analysis Method (WHAM)を用いて B820 の結合エネルギーを計算中である。詳細は当日議論する予定である。

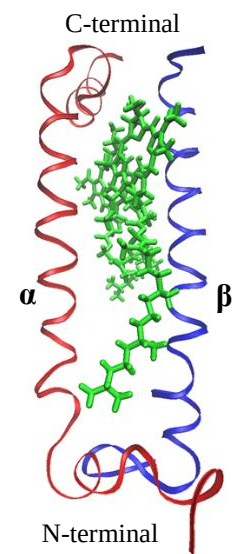


図 3. B820 の全体像

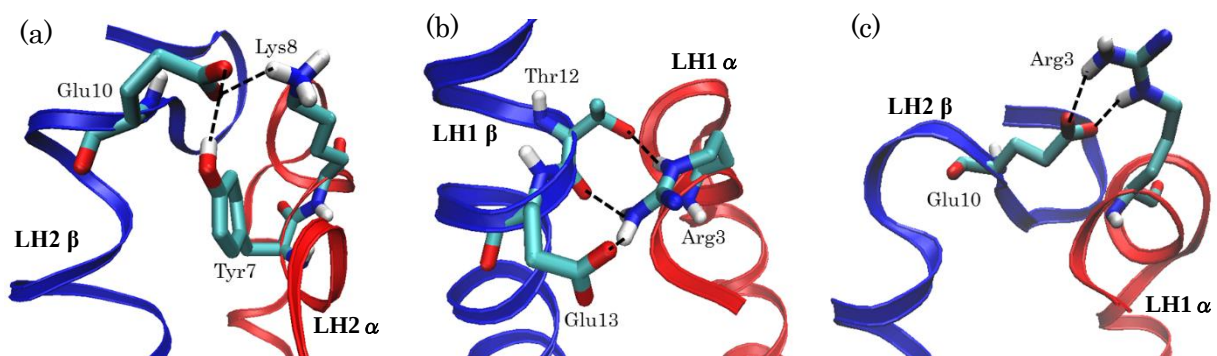


図 4. (a)LH2 (b)LH1 (c)混成体の N 末端での代表的な水素結合

参考文献

- [1] Pamela S. Parkes-Loach et al. *Biochemistry* **2004**, 43, 7003-7016.
- [2] John B. Todd et al. *Biochemistry* **1998**, 37, 17458-17468.
- [3] Zheng-Yu Wang et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1072-1078.

生体分子の円二色性スペクトルに関する理論研究： SAC-CI ChiraSAC study

(量子化学研究協会研究所) ○宮原 友夫、中辻 博、中嶋 浩之、黒川 悠素

Theoretical study of the circular dichroism spectroscopy of biomolecules: SAC-CI ChiraSAC study

(QCRI) ○Tomoo Miyahara, Hiroshi Nakatsuji, Hiroyuki Nakashima, Yusaku I. Kurokawa

【序】 円二色性(CD)スペクトル[1]は、キラル分子を同定するだけでなく、コンフォメーションを決定するのに用いられる。これは、エネルギー障壁の小さい一重結合周りの回転に対して、CDスペクトルは鋭敏に反映するためである。また、溶媒中や蛋白質に取り込まれたキラル分子のCDスペクトルは、フリーのCDスペクトルと異なる。従って、薬剤が蛋白質に取り込まれるかどうかをCDスペクトルにより観測することができる。このCDスペクトルには、薬剤と蛋白質との相互作用が含まれているため、このCDスペクトルが変化する理由を明らかにすることができれば、これまで以上に多くの情報をCDスペクトルから得ることができる。しかし、実験のみからではCDスペクトルの吸収の強度・位置・符号などの意味を理解するのは困難であり、理論計算による解析が必要である。

薬剤と蛋白質のような弱い相互作用をCDスペクトルから理解するためには、SAC-CI法[2-4]のように信頼性の高い励起状態理論が必要である。これまでもSAC-CI法は光合成反応中心、ヒトの視覚レチナル蛋白質などに応用されて、光生物科学の解明に大きく寄与してきた。そこで、我々は、生体分子中の弱い相互作用を解析するため、CDスペクトルから分子情報を取り出す分子技術「キラサク」をGaussian中に構築している[5,6]。

【ジェン・ステロイドのCDスペクトル】 植物から単離され香料として利用されている β -phellandreneのCDスペクトルを図1に示している。SAC-CI CDスペクトルはキラル炭素に結合しているイソプロピル基と6員環の歪みによって変化する実験CDスペクトルをよく再現している。

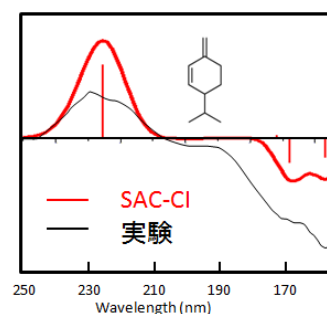


図1. β -phellandreneのCDスペクトル[7]

ステロイドのCDスペクトルを図2に示す。テストステロンとプロゲステロンの構造は殆ど同じであるにもかかわらず、その実験CDスペクトルは大きく異なる。SAC-CIの結果はステロイドの環の歪みや側鎖の回転などで変化する実験CDスペクトルの特徴をよく再現している。これらは、蛋白質とステロイドとの弱い相互作用を研究するための基礎となる結果である。

ステロイドのCDスペクトルを図2に示す。テストステロンとプロゲステロンの構造は殆ど同じであるにもかかわらず、その実験CDスペクトルは大きく異なる。SAC-CIの結果はステロイドの環の歪みや側鎖の回転などで変化する実験CDスペクトルの特徴をよく再現している。これらは、蛋白質とステロイドとの弱い相互作用を研究するための基礎となる結果である。

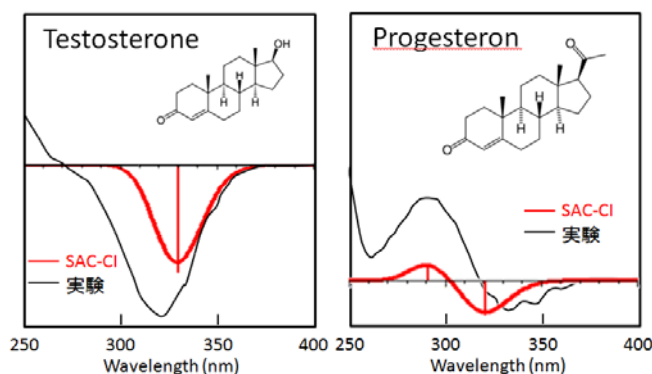


図2. ステロイドのCDスペクトル[8]

【DNA 中のスタッキング相互作用】ある特定の塩基配列を持つ DNA は、右巻きと左巻きの安定な二重螺旋構造が存在する。左巻きの DNA(Z-DNA)の CD スペクトルには、295 nm に特徴的な負の符号の吸収が現れる。SAC-CI による理論研究から、この吸収が核酸塩基対間のスタッキング相互作用によることを明らかにした[9]。本研究では、このスタッキング相互作用が CD スペクトルに与える効果を明らかにするために、核酸塩基対間の距離及び角度を変化させたときの CD スペクトルを計算した[10]。

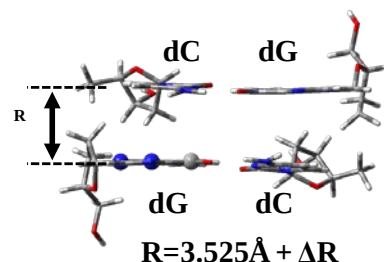


図 3. Z-DNA の 4 量体モデル

図 3 は Z-DNA の X 線結晶構造から取り出した 4 量体モデル

を用いて計算した。図 4 は核酸塩基対間の距離 R が変化したときの SAC-CI CD スペクトルを示している。SAC-CI CD スペクトルは、実験構造($\Delta R=\pm 0.0$)のとき、実験とよく一致し、距離 R が短くなっても長くなっても、295 nm の負のピークの強度が弱くなる。距離 R を伸ばすと、距離以外は Z-DNA の構造をしているにも関わらず、B-DNA の実験 CD スペクトルに近づくことから、295 nm の強い負のピークは核酸塩基対間のスタッキング相互作用によることが明らかになった。

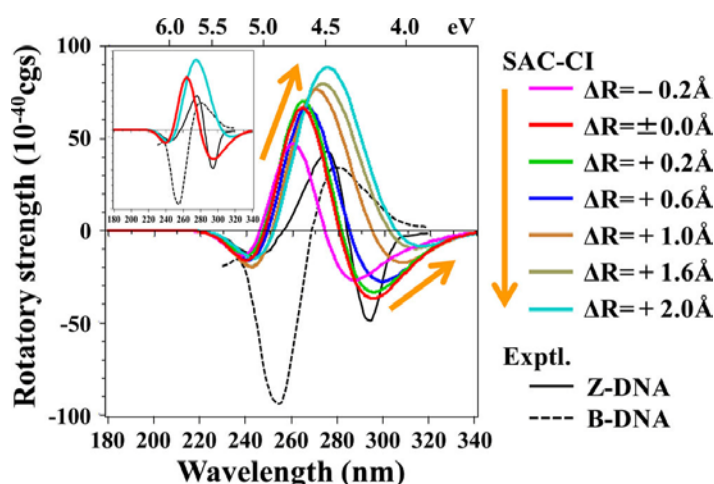


図 4. Z-DNA の CD スペクトルの核酸塩基対間距離依存性

【謝辞】本研究成果は、自然科学研究機構 計算科学研究センターの利用により得られたものであり、深く感謝いたします。

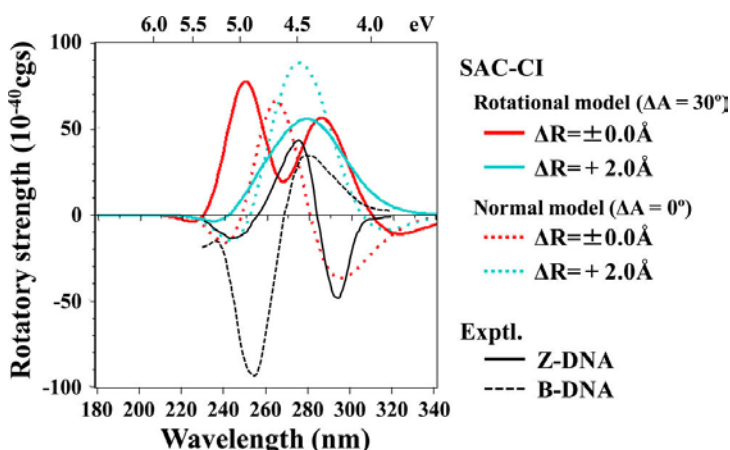


図 5. DNA の核酸塩基対の回転と CD スペクトルの関係

【参考文献】 [1] Beroya, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. Circular Dichroism: Principles and Applications, 2nd ed.; Wiley-VCH, New York, (2000). [2] Nakatsuji, H.; Hirao, K.; *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 2053; Nakatsuji, H.; *Chem. Phys. Lett.* **1978**, *59*, 362.; **1979**, *67*, 329, 334; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1705. [3]. Ehara, M.; Hasegawa, J.; Nakatsuji, H.; Theory and applications of Computational Chemistry, The First 40 Years, Elsevier Oxford, 2005; p1099. [4] SAC-CI homepage. <http://www.qcri.or.jp/sacci/> (16/12/2012). [5] Miyahara, T.; Nakatsuji, H.; *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 14065. [6] Miyahara, T.; Nakatsuji, H.; Wada, T.; *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 2931. [7] Gross, K.P.; Schnepf O.; *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 2647. [8] *Jasco Report*, **1995**, *37*, 8. [9] Miyahara, T.; Nakatsuji, H.; Sugiyama, H.; *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 42. [10] Miyahara, T.; Nakatsuji, H.; *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 8269.

2P095 金属ポルフィリンの振電バンドと磁気円二色性スペクトル

(北里大院理¹、北里大理²) ○三池 勝¹、田中貴典²、松沢英世²、石川春樹²

Magnetic Circular Dichroism of Vibronic band of Metalloporphyrins

(Kitasato Univ)

○Masaru Miike, Takanori Tanaka, Hideyo Matsuzawa, Haruki Ishikawa

【序】金属ポルフィリンはクロフィルやヘムなどのモデル分子であり、可視部から近紫外部にかけてポルフィリンの(π, π^*)遷移に基づく吸収を示す。B帯(近紫外部)は非常に強い吸収を示すのに対し、Q帯(可視部)は禁制遷移の性格をもち、明瞭な振動構造を伴って現れるのが特徴である。Q帯の強度や振電構造の現われ方は、ポルフィリンや中心金属の種類を変えることで変化する。本研究は金属ポルフィリンのQ帯領域の振電バンドに観られる磁気円二色性(MCD)に注目し、ポルフィリンや中心金属の違いがもたらすQ帯とB帯の相互作用の変化を角運動量の観点から明らかにすることを目的とする。Fig.1はポルフィリン TPP (5,10,15,20-tetraphenylporphyrin) と OEP (2,3,7,8,12,13,17,18-octaethylporphyrin) がつくる金属ポルフィリン(MTPP, MOEP)の構造を示す(M = (H⁺)₄, Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II))。

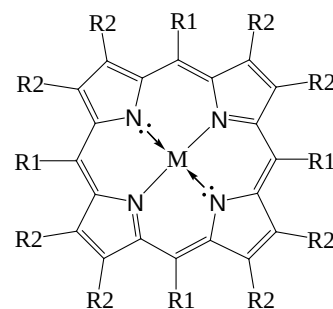


Fig.1 MTPP と MOEP の構造: MTPP (R1= Ph, R2 = H); MOEP (R1 = H, R2 = Et.).

【実験】金属ポルフィリンは Metal Free ポルフィリン H₂TPP, H₂OEP を対応する金属酢酸塩と溶媒中で還流することで合成し精製した。吸収スペクトルは日立 U-3200 形

分光光度計を用いて測定し、吸収2次微分(SD, second derivative)は吸収スペクトルを $\Delta\lambda = 2\text{ nm}$ の幅で微分することで求めた。MCD は日本分光 J-720 形円二色分散計を用い 1.5 T の磁場をかけて測定した。

【結果と考察】ZnTPP, ZnOEP の MCD を吸収スペクトルとともに Fig.2 青色で示した。MCD は吸収極大位置を中心にして分散形のシグナルを示す+A項(磁場による Zeeman 分裂に起因)が主成分になって観測されるが、吸収極大位置で極値を示す±B項(磁場による励起状態間の混ざり合いに起因)の重ねあわせで観測される。形状関数として Gaussian と Lorentzian を仮定し、実測の吸収, SD, MCD の simulation を行った。Gaussian を形状関数とした場合、吸収プロファイルは $\varepsilon(\bar{\nu}, \bar{\nu}_0) = \varepsilon(\max) \exp\left[-(\bar{\nu} - \bar{\nu}_0)^2 / (\bar{\Gamma}/2\sqrt{\ln 2})^2\right]$ で与えられる($\bar{\Gamma}$ は線幅(FWHM), $\bar{\nu}_0$ は吸収位置)。SD は $\bar{\nu}_0$ で極小を与え、ゼロ点通過点の幅 $\Delta\bar{\nu}$ から $\bar{\Gamma}$ を見積もることができ、 $\Delta\bar{\nu} = \bar{\Gamma}/2\sqrt{\ln 2}$

である。MCD +A 項は $\bar{\nu} = \bar{\nu}_0 \pm \sqrt{2} \left(\bar{\Gamma} / 4\sqrt{\ln 2} \right)$ に極値を示し、その大きさは左右円偏光に対するモル吸光係数の差: $\Delta\epsilon^A / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1} = \pm \left[881.1303 \left(\bar{\nu}_0 / \bar{\Gamma}^2 \right) A_{ja} \right] B_Z / (ea_0)^2$ で与えられる。MCD+B 項は位置 $\bar{\nu}_0$ に $\Delta\epsilon^B / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1} = - \left[616.9212 \left(\bar{\nu}_0 / \bar{\Gamma} \right) B_{ja} \right] B_Z / (ea_0)^2$ を与える。ここで $A_{ja} / \mu_B (ea_0)^2$, $B_{ja} / \mu_B (ea_0)^2 (\text{cm}^{-1})$ は Faraday parameters, B_Z / T は磁場強度である。Lorentzian を形状関数とした場合、 $\epsilon(\bar{\nu}, \bar{\nu}_0) = \epsilon(\text{max}) \bar{\Gamma}^2 / \left[\bar{\Gamma}^2 + 4(\bar{\nu} - \bar{\nu}_0)^2 \right]$, $\Delta\bar{\nu} = \bar{\Gamma} / \sqrt{3}$, MCD +A 項は $\bar{\nu} = \bar{\nu}_0 \pm \bar{\Gamma} / 2\sqrt{3}$ で極値 $\Delta\epsilon^A / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1} = \pm \left[543.0802 \left(\bar{\nu}_0 / \bar{\Gamma}^2 \right) A_{ja} \right] B_Z / (ea_0)^2$, MCD+B 項は位置 $\bar{\nu}_0$ で $\Delta\epsilon^B / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1} = - \left[418.0633 \left(\bar{\nu}_0 / \bar{\Gamma} \right) B_{ja} \right] B_Z / (ea_0)^2$ で与えられる。

simulation 結果 (MCD) を **Fig.2 赤色** で示す。Gaussian を形状関数とした場合、実測をよく再現した。**Table** には解析結果を示した。MCD (A 項) の大きさを、吸収強度を基準に表した A/D (D : 遷移モーメントの 2 乗) は、Q₀₀ 帯では ZnOEP の方が ZnTPP に比べ約 2 倍大きい。Q₀₁ 帯では同程度となる。

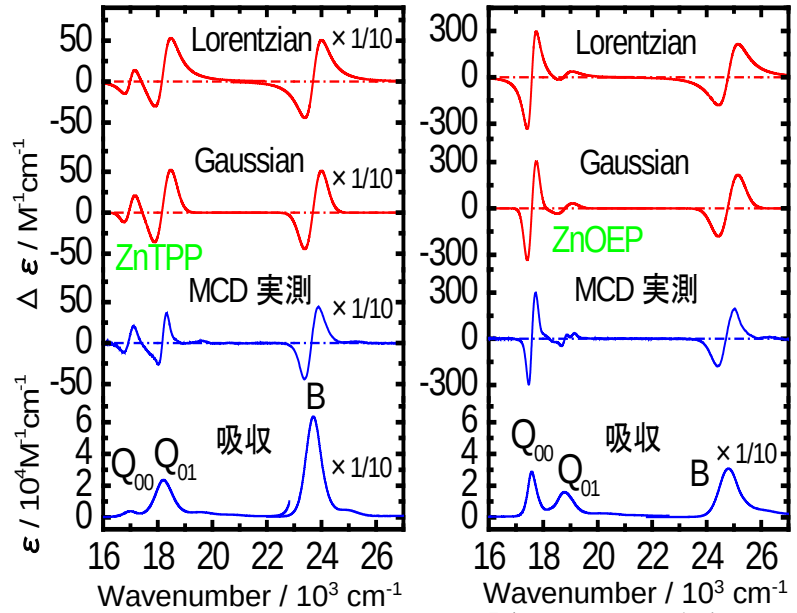


Fig.2 ZnTPP, ZnOEP の吸収, MCD スペクトル.

Table ZnTPP, ZnOEP の Faraday Parameters.

Gaussian	ZnTPP			ZnOEP		
	Q ₀₀	Q ₀₁	B	Q ₀₀	Q ₀₁	B
$\bar{\nu}_{\text{max}} / 10^3 \text{ cm}^{-1}$	17.00	18.21	23.70	17.58	18.79	24.80
$\epsilon_{\text{max}} / 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	0.361	2.357	63.47	2.874	1.556	30.78
$\bar{\Gamma} / 10^3 \text{ cm}^{-1}$	0.474	0.697	0.720	0.388	0.658	0.843
$D / (ea_0)^2$	0.152	1.366	29.18	0.960	0.824	15.83
$A / \mu_B (ea_0)^2$	0.161	0.881	7.873	2.072	0.585	4.296
$B / \mu_B (ea_0)^2 / 10^3 \text{ cm}^{-1}$	-0.247	-0.556	-1.843	0.554	0.052	-1.090
$A/D / \mu_B$	1.054	0.645	0.270	2.157	0.709	0.271

ZnTPP, ZnOEP の Q₀₁ 帯はポルフィリンの呼吸振動 ($\sim 1200 \text{ cm}^{-1}$) である。蛍光スペクトルから Stokes シフト (格子緩和エネルギー) を見積もり、これを呼吸振動数で割ったホアン・リー因子 S は、ZnTPP ($S = 0.1938$) の方が ZnOEP ($S = 0.08911$) に比べ約 2 倍大きく、Q₀₁ 帯の A/D が ZnTPP と ZnOEP とで同程度になることが説明できる。今後、他の金属ポルフィリンについても同様の解析を行い、Q 帯領域 MCD のキャラクターの変化を明らかにし、その原因を理論的に解明していく予定である。

銅含有亜硝酸還元酵素による亜硝酸還元反応における理論的研究

(京都府大・院生命環境¹, 京大工²) ○リントウルオト 正美¹, リントウルオト ユハ²

Theoretical study on nitrite reduction by Cu-containing nitrite reductase

(¹ Grad. Sch. of Life and Environ. Sci., Kyoto Pref. Univ., ² Grad. Sch. of Eng., Kyoto Univ.)○Masami Lintuluoto¹, Juha Lintuluoto²

【序】亜硝酸還元酵素は脱窒過程の第 2 段階で亜硝酸の一酸化窒素への一電子還元を触媒している。銅含有亜硝酸還元酵素(CuNiR)はホモ 3 量体であり、それぞれの単量体は 2 つの Cu サイト T1、T2 を含んでいる。T1 は電子輸送サイトとして単量体内部に、亜硝酸の還元サイトである T2 は 2 つの単量体間に存在している。X 線結晶構造解析より、亜硝酸は Cu T2 に配位し、プロトン移動と T1 からの電子伝達により HONO を経て一酸化窒素として脱離する機構が提案されている。

一般的に CuNiR 中で亜硝酸は Cu T2 に η^2 -O,O side-on 型で配位することが知られているが、好熱性グラム陽性バクテリアである *Geobacillus thermodenitrificans* 由来の亜硝酸還元酵素 (GtNiR) 中では亜硝酸は T2 サイトに η^1 -O end-on 型で配位していることが結晶構造解析より明らかにされている。多くの CuNiR には触媒サイトへのプロトン供給源として、2 つのプロトンチャンネルが存在しており、片方がメインのプロトン供給経路であるとされている。

これまでに GtNiR の Cu T2 サイトを中心としたモデル (Figure 1) をもちいた DFT 計算を行ったところ、亜硝酸の結合安定状態、プロトン化の過程において T2 サイトの酸化状態、亜硝酸および結晶水、触媒残基である His244 や Asp98 などによって形成される水素結合ネットワークが非常に重要な役割を果たしていることがわかった。また、亜硝酸のプロトン化において Cu T2 サイトが 2 価の状態では 47.8 kcal/mol、1 価の状態では 27.3 kcal/mol の活性化エネルギーが必要であり、1 価の方がエネルギー的に有利であることがわかった。また、亜硝酸の結合に際して、T1 サイトに Cys135 を通じてリンクしている His134 の配向が変化することがわかった。

本研究は Cu T2 サイトを中心とするモデル、Cu T1 サイトを中心とするモデルを用いることによって、Cu T2 サイトに水が結合している resting の状態から亜硝酸の結合、NO 生成までを含んだ大きな触媒サイクルの詳細を明らかにすることを目的として行った。

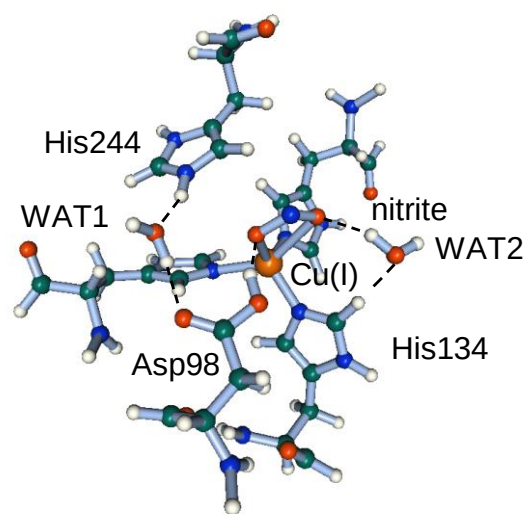


Figure 1 構造最適化した T2 Cu (I)における亜硝酸結合状態。His244 はプロトン化、Asp98 は中性状

【実験】Cu T2 サイトを中心としたモデルでは GtNiR の X 線結晶構造より Cu T2 サイトを中心

とし、Cu に配位している 3 つの His 残基と触媒残基である Asp98、His244 と結晶水 2 つ、T2 Cu の上部に位置する Val246 を切りだしたものをを用いた。Cu T1 サイトを中心としたモデルでは Cu に配位している 2 つの His 残基と Met148 および Cys135 を結晶構造から切り出したものをを用いた。これらの計算中、ペプチド主鎖は固定し、側鎖部分は構造最適化した。基底関数には Cu、N、O には 6-311G(d)、CH には 6-31G(d)を用い、さらに polarizable continuum model (PCM)を用いた周囲のタンパク質の影響を考慮に入れた一点計算をすべての原子に対して 6-311+G(d)を用いることで行った。交換相関関数には B3LYP を用い、Gaussian 09 プログラムを用いた。

【結果と考察】Cu T2 サイトを中心としたモデルを用いたこれまでの研究において、亜硝酸のプロトン化によって HONO が生成、続く NO の脱離によって Cu T2 サイトには OH-が生成する過程が最も安定であった。この構造へのプロトン供給による resting 状態の再生と亜硝酸の結合について調べた。Fig. 2 に示した WAT2 はメインのプロトンチャンネル内の他の数個の水と水素結合しており、外部とつながっている。この WAT2 をプロトン化した場合、どのようにプロトンが移動していくか、について調べた。また、プロトン供給を経ずに OH-が亜硝酸イオンに置換される場合についても調べた。その結果、HO-の脱離と亜硝酸イオンの置換は 29.9 kcal/mol のエネルギーが必要であるのに対し、プロトン化によって実験的に観察されている水が配位している resting の状態を再生する場合には 45.1 kcal/mol の安定化が得られることがわかった。resting の状態からの亜硝酸イオンの置換では 33.8 kcal/mol の安定化が得られた。

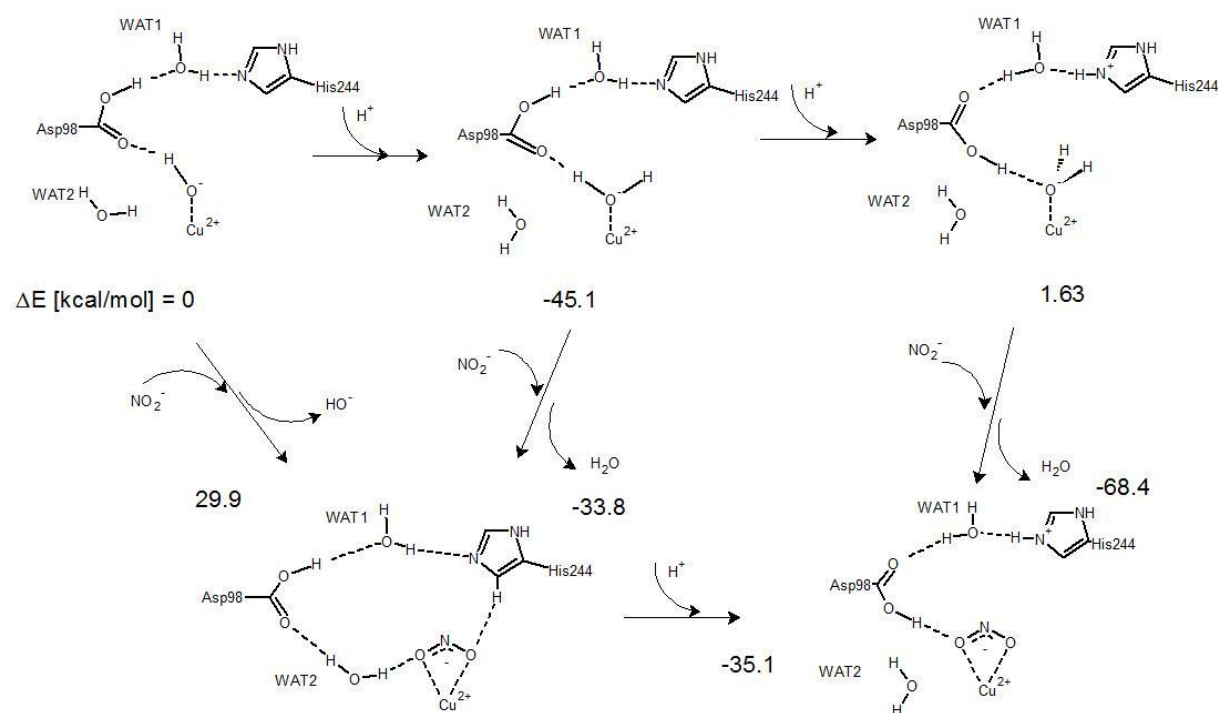


Fig. 2 Cu T2 サイトにおける亜硝酸還元によって生じた NO 脱離後のプロトン化による resting 状態の再生および亜硝酸イオンの結合に関する反応過程。数値は出発状態からのエネルギー差を示す。

Cu T1 サイトを中心としたモデルを用いた計算を行った結果、T1 サイトの酸化状態の変化によって Cys135 の配向が変化することがわかった。電子移動との関連性について検討中である。

2P097

非平衡効果が引き起こす F_1 分子モーターの非アレニウス型温度依存性

(1. 北大・理, 2. 北大・電子研, 3. 東大・工)

○田宮裕治^{1,2}・Chun-Biu Li^{1,2}・渡邊力也³・野地博行³・小松崎民樹²

Non-Arrhenius type temperature dependence of F_1 molecular motor induced by non-equilibrium effects

(1. Graduate School of Science, Hokkaido Univ., 2. Research Institute for Electronic Science, Hokkaido Univ., 3. Faculty of Engineering, Univ. Tokyo)

○Yuji Tamiya, Chun-Biu Li, Rikiya Watanabe, Hiroyuki Noji, Tamiki Komatsuzaki

【序】

F_1 -ATPase(F_1)は、ATP の加水分解エネルギーにより駆動される回転分子モーターであり、化学エネルギー・力学エネルギー間の変換効率が 100%と見積もられている[1]。その化学-力学共役反応機構はこれまで詳しく調べられてきているが、その高効率性を産み出す分子作用機序はいまだ明らかにされていない。本研究では、 F_1 の温度依存性の一分子計測実験データを通して、Sumi-Marcus 理論等の化学反応モデルを拡張し、ATP 加水分解・リン酸解離過程における熱揺らぎの役割を明らかにすることを目的とする。

F_1 の中心軸 γ サブユニットの回転は、それを取り囲むリング状の $(\alpha\beta)_3$ サブユニット上で数段階に渡り起きる化学反応のエネルギーにより引き起こされる。このとき特に ATP 高濃度下では ATP 結合過程が十分に速いため、ATP 加水分解とリン酸解離の 2 つの連続反応過程[2]の待ち時間に回転が停止し、 120° ごとのステップ状の回転が観測される。この様子は”2つのポテンシャルの飛び移り”として考えられ、さらに反応速度定数が回転角度に依存する性質を持つ[3]ことから、回転自由度と反応座標の二次元ポテンシャル面に拡張して表した Sumi-Marcus[4]型のモデルが導入されている[5]。本研究では、最近の我々のグループでの研究により得られた反応スキームを元に立てた同様のポテンシャルモデル (図 2) を用いて、温度を変化させたときポテンシャル内での回転角度揺らぎの変化が反応速度定数にどう影響するかを調べた。

【解析と結果】

まず、温度の異なる F_1 の一分子計測データ[6]を解析し、回転停止時間分布の持つ指数から得られる反応速度定数 (図 1 ○) を始めとして、ポテンシャルパラメータの設定に必要な物理量を得た。これらと実験結果を用いて構築したポテンシャルモデルから擬似回転時系列を生成し、高温・低温域における反応速度定数の振る舞いをシミュレートした (図 1 実線)。さらに、回転停止中は回転角度 θ の拡散が十分速く常に平衡分布が実現されると仮定して反応速度定数を理論的に計算した (図 1 点線)。その結果、ATP 加水分解過程 (図 1 青) では局所平衡近似による反応速度定数の見積もりと実データとの間には良好な一致が確認できた一方で、リン酸解離過程 (図 1 赤) では局所平衡近似との差異が温度上昇とともに顕著になり、非 Arrhenius 的な温度依存性が現れた。

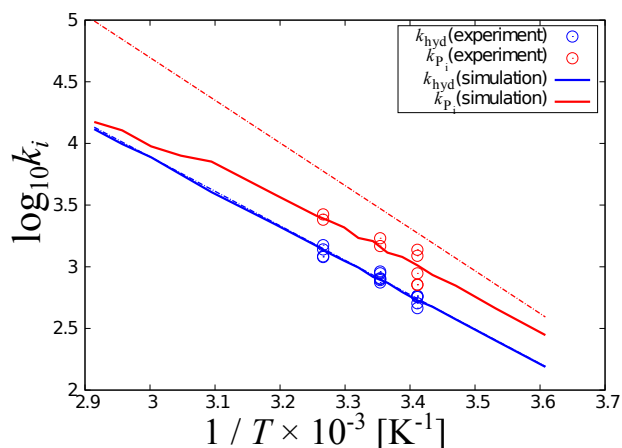


図 1 :

F_1 の反応速度定数の Arrhenius plot。

○は実データ、実線はシミュレーション結果を表す。破線は回転角度が常に平衡分布にあると仮定して計算した仮想値。(青：加水分解、赤：リン酸解離)

【考察】

温度上昇に伴い、回転角度の拡散の時間スケールと化学反応の時間スケールがともに短くなる。これら 2 つの時間スケールが拮抗すると、回転角度が十分緩和しきる前に化学反応が進行し、回転角度分布に非平衡性がもたらされる。特に、リン酸解離過程では反応活性障壁の高さが回転自由度に大きく依存するため、角度分布の変化により反応は強く抑制され反応速度定数が局所平衡近似からずれる。さらに温度上昇とともに化学反応時間スケールが拡散時間スケールを上回り減少することで、局所平衡緩和がより遅れ反応速度定数の抑制が増大し、非 Arrhenius 的な振る舞いが生じ得ることが示唆された。講演では、その生物学的な意味も含めて議論する。

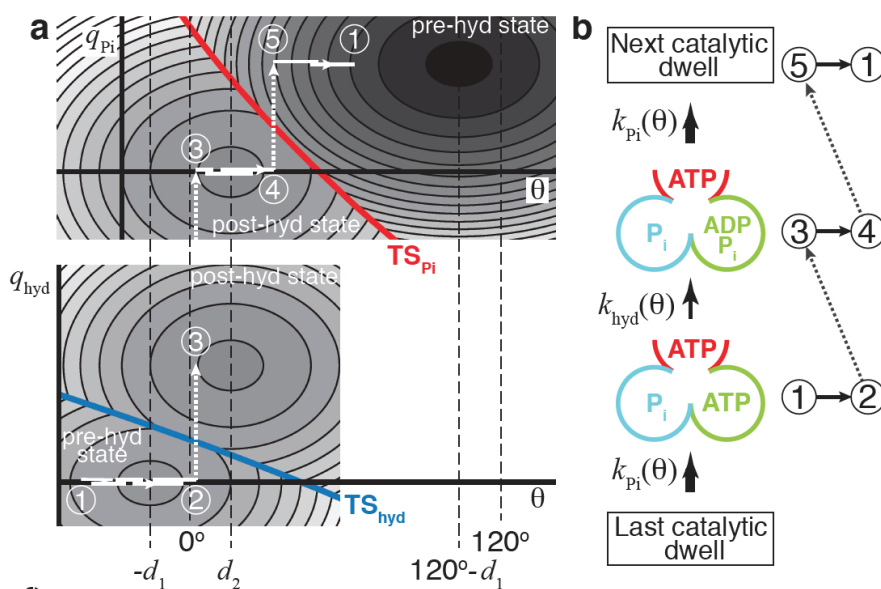


図 2 :

a. 二次元ポテンシャルモデル。横軸に回転自由度 θ 、縦軸に仮想的な反応座標 q をとった。自由エネルギーの大きさは等高線と濃淡で表している。b. 反応スキーム模式図。赤、青、緑の円は三対の $\alpha\beta$ サブユニットを表す。2 つの中間反応が加水分解→リン酸解離の順で異なるサブユニット上で起きる。

γ サブユニットの回転停止中の角度揺らぎを θ 方向のポテンシャル中でのトラッピング (①～②, ③～④) として、化学反応の進行は隣のポテンシャルへの遷移 (②～③, ④～⑤) として表す (この際の遷移過程は、反応座標の時間スケールが回転自由度よりも短いため、瞬間的に起きる)。ポテンシャル遷移後、新たな平衡点へ滑り降りる (⑤～①) ことで、 γ サブユニットに対するトルクが発生する。また、反応活性障壁の高さは θ に依存するため、各 θ ごとに反応速度定数が異なる。

加水分解 (①～③) とリン酸解離 (③～⑤) の連続する 2 つの反応過程は別々のポテンシャル面で表しているが、本来は三次元のポテンシャルに相当する。加水分解反応後には約 20° の回転角度変化が生じるほか、ATP 合成反応 (逆反応) 速度は無視できるほど小さい。(C.-B. Li et al., unpublished)

計算では、 θ 方向の運動にはブラウンシミュレーションを、ポテンシャル面の遷移にはモンテカルロ法を用いている。

【参考文献】

- [1] R. Yasuda et al., Cell **93**, 1117 (1998)
- [2] R. Watanabe et al. Nat. Chem. Biol. **6**, 814 (2010)
- [3] R. Watanabe et al., Nat. Chem. Biol. **8**, 86 (2012)
- [4] H. Sumi and R. Marcus, J. Chem. Phys. **84**, 4894 (1986)
- [5] R. Watanabe et al., Biophys. J. **105**, 2385 (2013)
- [6] R. Watanabe et al., Protein Science **23**, 1773 (2014)

GRRM 法によるサリドマイド分子の安定性の検討

(和歌山大学大学院システム工学研究科¹、和歌山大学システム工学部²、量子化学探索研究所³、東北大学大学院理学研究科⁴) ○箕土路 祐希¹、山門 英雄²、大野 公一^{3,4}

Examination of the stability of thalidomide molecules using global reaction route mapping method

(Graduate School of System Engineering, Wakayama Univ.¹, Faculty of Systems Engineering, Wakayama Univ.², Institute for Quantum Chemical Exploration³, Graduate School of Science, Tohoku Univ.⁴)
○Yuuki Midoro¹, Hideo Yamakado², Koichi Ohno^{3,4}

【序】サリドマイド分子($C_{13}H_{10}N_2O_4$)の光学異性は、その薬効において重要である。今回は GRRM 法¹⁾を用いた異性化探索により、サリドマイドの分子安定性を検討する。GRRM 法による光学異性化経路の研究は例えば、アラニン分子についてすでに報告されている²⁾、本研究ではサリドマイドの R 体-S 体の異性化経路について注目している。サリドマイドの R 体-S 体変異経路についてはすでに Chuanjin らによって計算されている³⁾。

GRRM 法は分子振動の振動固有値でスケールした基準座標を導入することによって、原点周りに調和ポテンシャルの等エネルギー面（超球面）を展開する。超球面上の実ポテンシャルの極小方向に PES を探索することで化学反応経路を自動的に網羅することができる。

【方法】GRRM¹⁴⁾を用いた探索について、サリドマイドの電子状態を 0 価 1 重項状態、計算レベルは B3LYP/6-311G とした。探索の効率化のため large-ADD-following(IADDF)法⁵⁾により大きい非調和下方歪み(ADD)をたどるよう設定した。また分子骨格の変形を避ける NoBondRearrange オプションも導入して一層の探索の効率化を図った。

B3LYP/6-311G で最適化したサリドマイド(S)と、座標を x 方向反転させたサリドマイド(R)の構造を用い、SCW オプション⁶⁾と 2PSHS⁷⁾オプションによって、R-S 間の EQ・TS の探索を行った。SCW は与えられた 2 点間の EQ（平衡構造）を、2PSHS は 2 点間の TS（遷移構造）を探索するオプションである。

【結果と考察】探索の結果 EQ0-EQ9 の計 10 個の平衡構造が得られた。図 1 に得られた EQ 点の構造と相対エネルギー（ゼロ点補正なし）を示す。EQ0 は探索における初期構造であり、また最安定な EQ であった。サリドマイド分子の骨格を保っている EQ は EQ0, EQ1 のみであり、他の EQ は非共役 6 員環の原子配列が変化、もしくは非共役 6 員環が開裂した構造を持つ。一方ベンゼン骨格と隣の 5 員環はすべての EQ において保持されているので、非常に安定な骨格であるといえる。EQ1 は EQ0 の配座異性体でありエネルギー差はそれほど小さくなく間の TS0 も 23.7 kJ/mol と低いため相互変換は容易に起こると考えられる。また、EQ0, EQ1 からほかの EQ に至る TS2, TS3, TS4 はエネルギー障壁が高く転換は起こりにくいと考えられるので EQ0, EQ1 のサリドマイド構造は安定であると考えられる。EQ0, EQ1, EQ4, EQ5, EQ6, EQ7 は非共役 6 員環骨格を保っており、EQ4, EQ7 は 6 員環中の NH パートが酸素原子で置き換わっている構造を持ち EQ0, EQ1 に比べ高いエネルギー準位を持つ。EQ5, EQ6 は NH パートの窒素原子が脱水素化された構造を持ち、EQ0, EQ1 に比べ高いエネルギー準位を持つ。EQ0・EQ1, EQ2・EQ3, EQ4・EQ7, EQ5・EQ6 はそれぞれ配座異性体の関係にあり、近いエネルギー準位をもつが EQ5・EQ6 のエネルギー差はおよそ 40 kJ/mol 程度あり、他の異性体の組に比べエネルギー準位の差が大きい。TS0, TS1, TS5 は比較的低いエネルギー準位をもつが、これは配座異性体間の TS であり結合の組み替えを伴わないためであると考えられる。

SCW と 2PSHS の結果得られた構造を図 2 に示す、エネルギー的には、TS'は TS1 に、EQ'は EQ1 にそれぞれ類

似している。

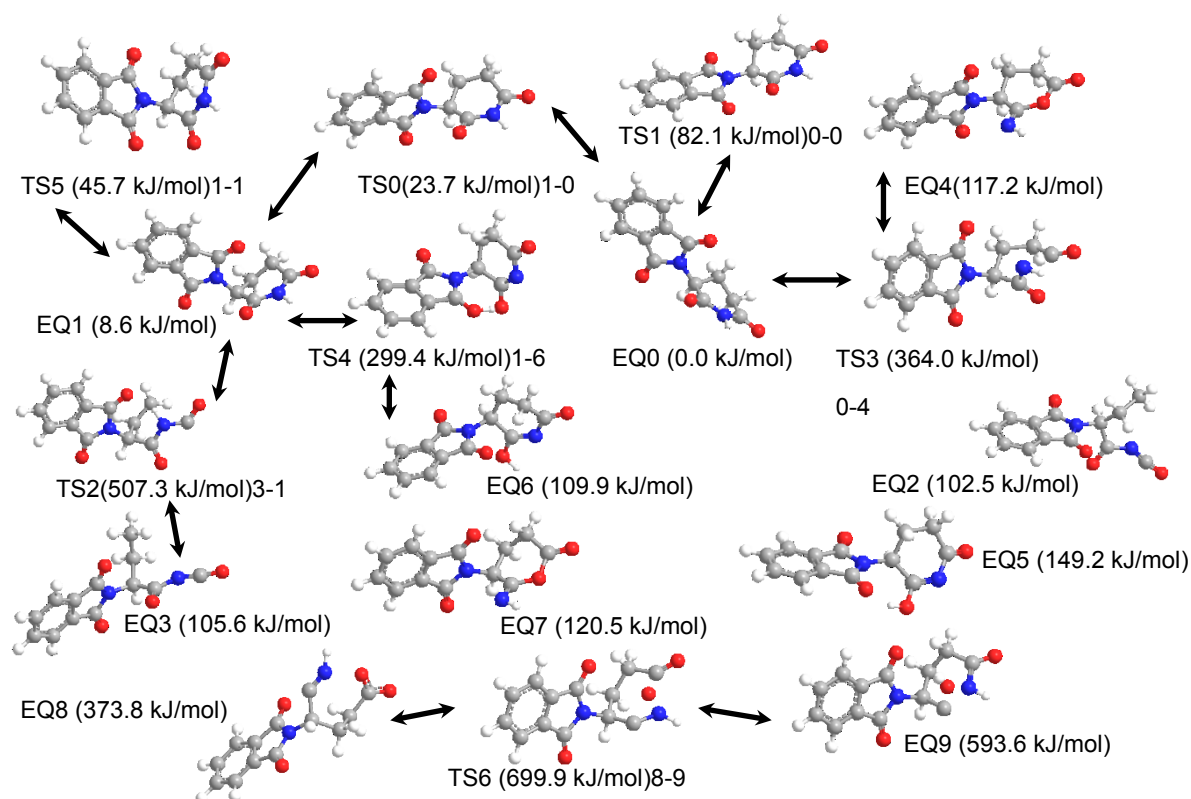


図 1 : サリドマイド分子の反応経路マップ。カッコ内に EQ0 に対する相対エネルギーを示す、また TS ラベルの末尾の数字は EQ へのつながりを示す。LADD = 4, NoBondRearrange オプションを使用。

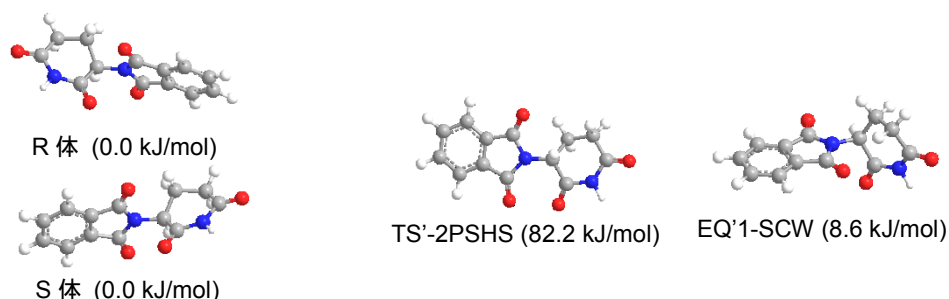


図 2 : SCW 及び 2PSHS オプションによるサリドマイド(R-S)間の EQ, TS 構造探索の結果、相対エネルギーは図 1 の EQ0 からの値 (ゼロ点補正なし)。

- 1) K. Ohno and S. Maeda, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 384, 277-282. ; S. Maeda and K. Ohno, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 5742-5753. ; K. Ohno and S. Maeda, *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 8933-8941.
- 2) K. Ohno and S. Maeda, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 492-493.
- 3) Chuanjin Tian, Peng Xiu, Yan Meng, Wenyan Zhao, Zhigang Wang and Ruhoung Zhou, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14305-14313.
- 4) S. Maeda, Y. Harabuchi, Y. Osada, T. Taketsugu, K. Morokuma, K. Ohno, see <http://grrm.chem.tohoku.ac.jp/GRRM/> (accessed data 24 Jul. 2015). ; S. Maeda, K. Ohno, K. Morokuma, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 3683-3701.
- 5) S. Maeda and K. Ohno, *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 4527-4534.
- 6) S. Maeda and K. Ohno, *J. Chem. Phys.* **2006**, 124, 174306(7 pages).
- 7) S. Maeda and K. Ohno, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 404, 95-99.

2P099

Ab initio 半古典 MD 法の開発

(上智大院理工¹, 国立交通大学², Nakamura Institute of Chemical Dynamics³)

○太田亜由美¹, 南部伸孝¹, 高島壮大¹, 小林理¹, 寺西慶哲², 中村宏樹^{2,3}

Development of *ab initio* semiclassical MD method

(Sophia Univ.¹, National Chiao Tung Univ.², Nakamura Institute of Chemical Dynamics³)

○Ayumi Ohta¹, Shinkoh Nanbu¹, Soudai Takashima¹, Osamu Kobayashi¹,
Yoshiaki Teranishi², Hiroki Nakamura^{2,3}

[Introduction]

The molecular dynamics (MD) method using classical trajectories has been widely employed to treat multi-dimensional chemical and biological dynamics. On the other hand, it is necessary to take into account various quantum mechanical effects. Indeed, nonadiabatic transition that is one of the important quantum mechanical effects has been incorporated into the trajectory surface hopping (TSH) method by using the Zhu-Nakamura theory (ZN-TSH) [1]. Our group has developed this ZN-TSH method and clarified the dynamics of various photochemical reactions [2].

In the present work, we focus on the quantum mechanical tunnel effect and develop a method to incorporate the tunneling effect into MD method.

[Methods]

(1) Detection of caustics

We employ the Oloyede-Mil'nikov-Nakamura method [3,4] to detect caustics along classical trajectory. It should be noted that the quantity $\partial p(t)/\partial q(t)$ diverges and its inverse becomes zero at caustics. So the following NxN matrix is treated,

$$A_{i,j} = \frac{\partial p_i(t)}{\partial q_j(t)} (i, j = 1, N)$$

where p_i and q_i are momentum and coordinate, respectively. This matrix satisfies the following Riccati type differential equation,

$$\frac{dA}{dt} = -H_{qq} - H_{qp}A - AH_{pq} - AH_{pp}A.$$

We can solve this equation stably along classical trajectory. The matrices $H_{\alpha\beta}$ are Hessians of classical Hamiltonian, $H_{\alpha\beta} = \frac{\partial^2 H}{\partial \alpha \partial \beta}$.

(2) Determination of tunneling path

When the caustic is detected, the normal straight path is generated from the caustic hyper-surface and the tunnel action integral is estimated. The point at the intersection of this straight line with the equi-potential surface is P_0 , and the exit of tunnel is Q_0 . If the tunnel probability is bigger than a criterion, the optimal tunnel path is searched variationally and geometrically. The straight line path is

used as the zero-th order approximation to determine the optimal path. The coordinate q_j is expanded as

$$q_j(z) = q_j^C + \sum_{n=1}^{N_b} C_{jn} z^n$$

here, a parameter $z = (0,1)$ is introduced: $z = 0 \leftrightarrow C$ (caustic), $z = z_p \leftrightarrow P$, $z = 1 \leftrightarrow Q$. There are two kinds of tunnel regions; the first one is the region in between the caustic hyper-surface and the equi-potential surface and the second one is the region where the potential is larger than the total energy. In the first region ($C \rightarrow P$), the action integral along the normal line (S_0^{CP}) contributes to the tunnel probability. On the other hand, the parallel direction gives phase information of tunneling. Since classical motion is not allowed in all directions in the second region, the action integral (S_0^{PQ}) in this region contributes to the tunnel probability. The total tunnel action $S_0 = S_0^{CP} + S_0^{PQ}$ is minimized by changing the coefficients C_{jn} and the optimal tunneling path is determined.

In the present work, we carry out on-the-fly *ab initio* calculations of potential energies, gradients and Hessians instead of using model potential functions.

[Result]

The actual on-the-fly *ab initio* MD computation for the proton transfer in the collinear O-H-Cl system is currently under way using various levels of quantum chemistry. Our computational results will be shown at the poster presentation.

[Perspectives]

In order to be able to treat large chemical and biological systems, we will introduce some methods to save the CPU time such as the determination of the straight line normal to the caustic hyper-surface and the judgment whether the optimal tunnel path search is carried out or not. Finally, we plan to combine this method with ZN-TSH method.

[Reference]

- [1] H. Nakamura, "Nonadiabatic Transition: Concepts, Basic Theories, and Applications" 2nd edition (World Scientific, Singapore, 2012).
- [2] A. Ohta, O. Kobayashi, S. O. Danielache, S. Nanbu, *Chem. Phys.*, 2015, in Press.
- [3] P. Oloyede, G.V. Mil'nikov and H. Nakamura, *J. Theo. Comp. Chem.* 3, 91 (2004).
- [4] H. Nakamura and G. Mil'nikov, "Quantum Mechanical Tunneling in Chemical Physics" (CRC Press, Boca Raton, 2013).

2P100 エクストラジオールジオキシゲナーゼの酸素活性化におけるアミノ酸残基の影響についての理論的研究

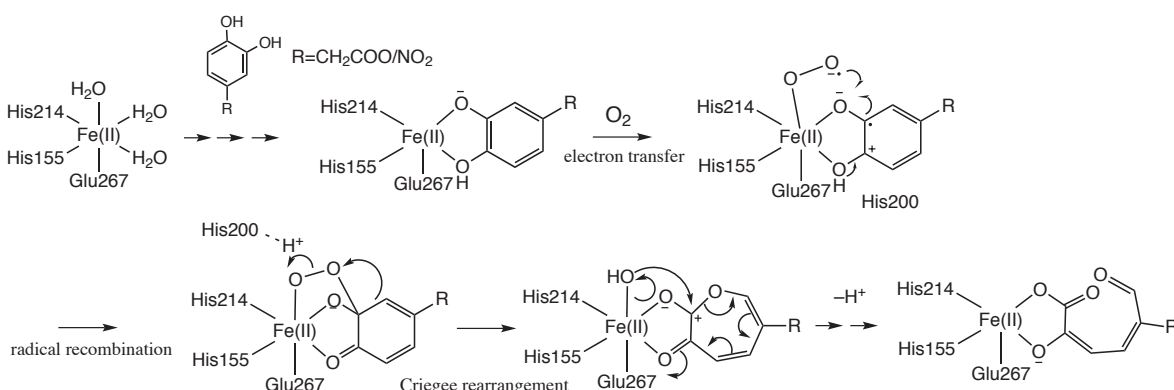
(岐阜大・地域科学¹、名工大院・工²、スタンフォード大・化³)
 ○和佐田 裕昭¹、和佐田 (筒井) 祐子²、Kyle David Sutherlin³、Edward I. Solomon³

Density functional study of an effect of amino-residues on O₂-activation to the Fe(II) active site of
 extradiol-cleaving dioxygenase

(Gifu Univ.¹, Nagoya Inst. Tech.², Stanford Univ.³)

○Hiroaki Wasada¹, Yuko Wasada-Tsutsui², Kyle David Sutherlin³, Edward I. Solomon³

【はじめに】エクストラジオールジオキシゲナーゼは土壤中での芳香族化合物の生分解過程の途上で、ジヒドロキシベンゼンを二つの水酸基の外側の C—C 結合で開環して直鎖カルボン酸を生成する酵素である。酵素活性中心には、Fe(II) に二つのヒスチジン残基と一つのグルタミン酸またはアスパラギン酸残基が配位した 2-His-1-carboxylate facial triad と呼ばれる構造がある。スキーム 1 に示すように、



スキーム 1 カテコール誘導体の酸化開環過程の推定反応機構¹⁾

反応は基質と酸素の付加で始まり、酸素の架橋に続いて Criegee 転位が起こったのち、加水分解反応でムコン酸アルデヒドに開環する¹⁾。酸素付加段階では Fe(II) イオンにまず基質が付加したのち酸素が付加することが各種実験から知られている²⁾。

本研究では、エクストラジオールジオキシゲナーゼの Fe(II) 活性中心に対する酸素付加が基質付加前ではなく、後に起こる要因を解明するために、O₂ の配位構造および電子状態に対するアミノ酸残基の役割について密度汎関数法により解析する。

【方法】二つのエクストラジオールジオキシゲナーゼ、homoprotocatechuate 2,3-dioxygenase (HPCD, EC 1.13.11.15) と 2,3-dihydroxybiphenyl 1,2-dioxygenase (DHBD, EC 1.13.11.39) とに注目した。HPCD では酸素がグルタミン酸残基の *trans* 位に³⁾、DHBD ではヒスチジン残基の *trans* 位に配位する⁴⁾。基質として反応の遅い 4-nitrocatechol(4NC) を用い、基質が結合した活性状態と二個の水分子が配位した休止状態について、酸素付加エネルギーを反応 (1) および反応 (2) について検討した。

○活性状態



○休止状態



4NC は pH 7.5 の溶液中ではモノアニオンとして存在する。また、Fe(II) の第二配位圏には二個のヒス

チジン残基が存在するので、第一配位圏との水素結合におけるプロトン化の影響を考慮する必要がある。これをふまえて、第二配位圏の His248 がプロトン化した状態とプロトン化していない互変異性体の両方について酸素付加エネルギーを比較した。

酵素活性中心について、第一配位圏および第一配位圏との水素結合があるアミノ酸残基からなる、ペプチド鎖を省略したクラスターモデルを用いた。結晶構造³⁾のアミノ酸のβ-炭素を固定して最適化した。第一配位圏による鉄—酸素結合に対する直接的な影響と、第二配位圏による水素結合などによる二次的な相互作用を評価するために、上記の第二配位圏までを含むクラスターモデルに加えて、第一配位圏のみのクラスターモデルについて酸素付加エネルギーを評価した。

電子状態計算は BP86 汎関数に 10% の Hartree-Fock 交換積分を混合したハイブリッド汎関数を用い、基底関数には鉄および O₂ に 6-311G(d)、基質およびアミノ酸残基に 6-31G(d) を用いた。タンパク質環境は誘電率 4.0 の PCM モデルで近似した。電子状態計算には Gaussian09 rev. D.01 を用いた。

【結果および考察】 図 1 に HPCD の His248 がプロトン化した活性状態と休止状態の最安定酸素付加構造をスピン状態とともに示した。活性状態では酸素は end-on 配位、 $S=2$ 状態が安定であり、休止状態では side-on 配位、 $S=3$ 状態が安定である。His248 プロトン化状態では、アミノ酸残基の配向は X 線構造³⁾に類似するが、酸素付加エネルギーは休止状態の方が活性状態よりも酸素付加が起こりやすいことを示す。

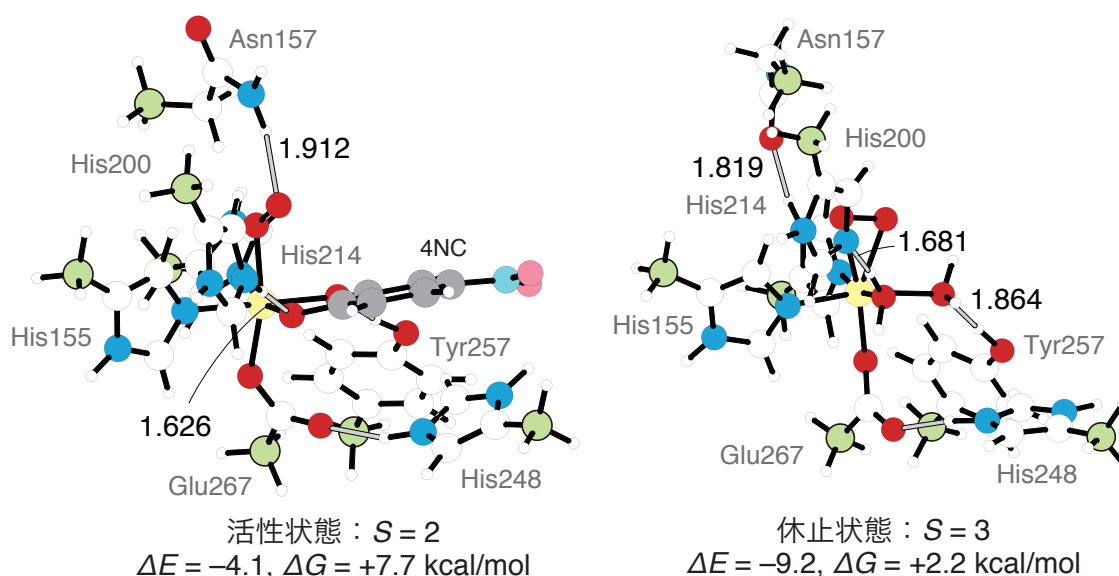


図 1 活性状態と休止状態の最安定酸素付加構造。固定した炭素を緑で示した。

His248 互変異性体との比較によるプロトン化および第二配位圏による水素結合が酸素付加エネルギー、酸素配位構造、電子状態に及ぼす影響、DHBD と HPCD との違いなどについては、当日発表する予定である。

【参考文献】

- 1) M. M. Mbughuni, *et.al. Biochemistry* **50**, 10262-10274, 2011.
- 2) H. H. Tai, C. J. Sih *J. Biol. Chem.* **245**, 5072-5078, 1970.
- 3) E. G. Kovaleva, J. D. Lipscomb *Science* **316**, 453-457, 2007.
- 4) M. I. Davis, *et.al. J. Am. Chem. Soc.* **125**, 11214-11227, 2003.