

生体分子の反応機構解明と機能設計を目指した 量子化学的手法開発とその応用

¹九大院・総理工研究院, ²九大院・総理工学府, ³JST-CREST
○折本裕一¹, 汐見彩花², 青木百合子^{1,3}

Quantum chemistry methods for reaction mechanism analysis and functional design in biomolecules

○Yuuichi Orimoto¹, Ayaka Shiomi², Yuriko Aoki^{1,3}

¹ Department of Material Sciences, Faculty of Engineering Sciences, Kyushu University, Japan

² Department of Molecular and Material Sciences, Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University, Japan

³ Japan Science and Technology Agency, CREST, Japan

【Abstract】 Elongation method was developed to calculate large systems with linear-scaling efficiency at *ab initio* level. In this work, the method was applied to obtain electronic/photonic properties of biomolecules, and used as an engine program for optimizing specific property of a system. Through space/bond interaction analysis method was developed to analyze specific orbital interactions in a system at *ab initio* level, and is useful to find important interactions controlling the system property. These methods were applied to design functions and elucidate reaction mechanisms in biomolecules.

【序】 分子構造と電子状態の関係をj知ることは生体分子の反応機構解明や機能設計に向けた重要な第一歩である。本研究では、当グループで開発してきた巨大系の電子状態を超高効率・高精度に得ることのできる Elongation(ELG)法を適用し、核酸やタンパク質の電子状態計算と種々の物性抽出を行う。さらに、別途開発してきた Through-Space/Bond(TS/TB)相互作用解析法によって分子構造と分子特性の関係を軌道相互作用の観点から定量的に明らかにする。酵素反応の遷移状態を支配する軌道相互作用を明らかにすることで反応機構解明も行う。本開発手法により、生体分子の反応・機能の支配因子を明らかにしつつ軌道相互作用レベルでの機能設計を目指す。

【方法】 ELG 法^[1,2]は、計算機上で重合反応を行うように反応末端にモノマーを付加させつつ反応末端付近のみ固有値問題を解くことで電子状態を効率的に伸長できる(Fig.1a)。出発クラスタの正準分子軌道をユニタリ変換によって反応末端側の Active 領域局在化軌道(RLMO)と残りの Frozen 局在化軌道に変換する。Active 軌道とモノマーからなる相互作用領域のみを解いていくが、モノマーと Frozen 軌道は相互作用がないため計算精度に影響しない。軌道局在化と部分固有値問題を繰り返すことで、高効率・高精度に巨大系の電子状態が得られる。

TS/TB 解析法^[3]は、基底関数の人為的収縮により特定の軌道間相互作用をカットし、電子状態や特性への寄与を定量評価できる(Fig.2a)。本方法では、通常の基底関数および軌道指数を人為的に増大させた基底関数から各種積分を計算し、調べたい相互作用に対応する積分非対

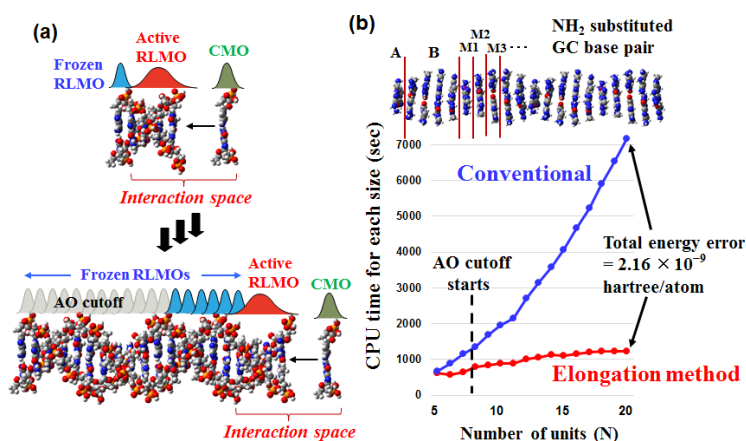


Fig. 1. (a) Elongation method^[1,2] and (b) its efficiency and accuracy.

角要素について両者を交換する。交換後の積分から SCF 計算によって相互作用カット状態における電子状態が得られる。軌道の重なりによる空間的相互作用のほか、収縮した軌道がつくる点電荷が核電荷を遮蔽することで静電相互作用もカットされる。

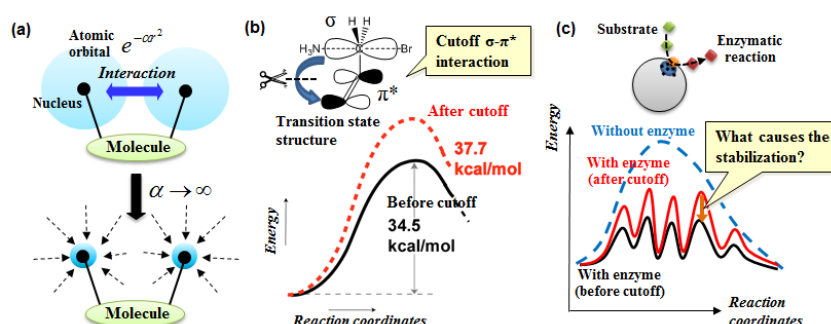


Fig. 2. (a) Through-space/bond interaction analysis method^[3]. Application for (b) organic reaction^[5] and (c) enzymatic reaction.

【結果・考察】 DNA モデル系に対する ELG 計算について、塩基対数 N とともに計算時間が急激に増大する従来法に対し、ELG 法では各ステップにかかる計算時間がほぼ一定となる (Fig.1b)。しかも全エネルギーの誤差は、 $N=20$ で 10^{-9} hartree/atom オーダーという超高精度である。今回、ELG 法をエンジンとして用いた機能・特性の自動最適化を試みた^[4]。DNA の非線形光学(NLO)特性の最適化を例にすると、ELG 計算の各伸長ステップで4種の塩基対に対し電場下でのエネルギーを算出、さらにエネルギーの数値微分から NLO 特性を算出する。もっとも NLO 特性の優秀な塩基対を選択していく (Fig.3a)。数値微分のため高精度なエネルギーが必要となるが、ELG 法によるランダム配列 DNA の β 値計算では従来法との誤差は 3% 未満とわずかであった (Fig.3b)。本手法によって最大選択・最小選択の2条件で β 値の最適化を行い、異なる塩基配列を得た (Fig.3c)。

TS/TB 解析法の S_N2 反応への応用例を示す (Fig.2b)^[5]。臭化アリルが臭化プロピルより早く反応が進むことが知られているが、本方法によって臭化アリル遷移状態の σ - π^* 相互作用のカットにより、その活性化エネルギーが臭化プロピルに近づくことがわかった。 σ - π^* 相互作用が臭化アリルの遷移状態を安定化させていることが、 S_N2 反応性を高めていることを定量的に明らかにした。今後 TS/TB 解析法を ELG 法に組み込むことで巨大系にも対応できるようにし、各種酵素反応の遷移状態を安定化させ反応経路を決定付けている軌道相互作用を明らかにすることで、複雑な酵素特異反応の機構解明を目指す。また、生体分子の電子・光学特性をはじめ分子認識能など各種機能について軌道相互作用の観点から解明、設計が可能となるよう手法開発を進めていく。

【謝辞】 本研究は JST 戦略的創造研究推進事業 CREST、及び科学研究費助成事業 (課題番号: 23245005, 16KT0059, 15KT0146, 16K08321, 25810103) により実施されたものであり、計算の一部は九州大学情報基盤研究開発センター・研究用計算機システムにより行った。

【参考文献】 [1] A. Imamura, Y. Aoki and K. Maekawa, *J. Chem. Phys.*, **95**, 5419 (1991). [2] Y. Aoki and F. L. Gu, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **14**, 7640 (2012). [3] A. Imamura, H. Sugiyama, Y. Orimoto, Y. Aoki, *Int. J. Quantum Chem.*, **74**, 761 (1999). [4] Y. Orimoto and Y. Aoki, *J. Chem. Phys.*, **145**, 024107 (2016). [5] Y. Orimoto, K. Naka, Y. Aoki, *Int. J. Quantum Chem.*, **104**, 911 (2005).

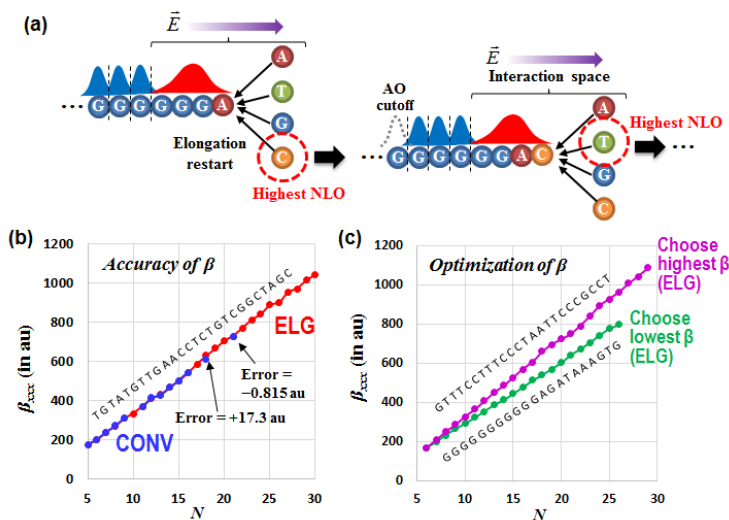


Fig. 3. (a) ELG based NLO property optimization^[4]. (b) Accuracy and (c) optimization of β value in DNA.