

1P089

活性酸素・抗酸化物質系のシミュレーションに向けて、 新たな半経験的量子力学手法の開発

阪大院理

○北川甲コリン, 川上貴資, 山中秀介, 奥村光隆

Development of new Semi-Empirical Method for Simulations of Active Oxygens and Antioxidants

○Colin K. Kitakawa, Takashi Kawakami, Shusuke Yamanaka, Mitsutaka Okumura
Department of Chemistry, Osaka University, Japan

【Abstract】 Because active oxygen and antioxidants are directly related to cancer, aging and health, they have been studied in great depth for the past several decades. However, their effects to our body and the reaction mechanisms are still largely unknown. This is because determination of mechanism *in vivo* are faced with multiple difficulties. First, it is hard to identify the molecules involved, because cell functions by interactions of many molecules. Second, radicals are very hard to detect because they have a very short half-life (e.g. OH radical has half-life in order of nanoseconds) much shorter than typical biological scale, which limits effectiveness of biological procedures. One possible approach to this problem is molecular simulation. Since both quantum effects and thermal fluctuations are necessary for discussion of radicals *in vivo*, QM/MM multiscale MD must be utilized. The problem remains that 1 million QM simulations are necessary for simulation of 1ns. Since *ab initio* methods are too time-consuming for this purpose, semi-empirical (SE) methods have attracted much attention [1]. However, existing SE methods are optimized for closed shell systems, and thus cannot simulate radicals accurately. To overcome this problem, we have developed a new hybrid semi-empirical method.

【序】 活性酸素や抗酸化物質の関わる生体内 (*in vivo*) の反応は癌や老化、その他の疾患との関連で着目され、何十年も研究されてきたが、その反応機構は多くが未だに解明されていない。機能解明を阻んでいる原因としては、生体内では多彩な分子が相互作用し合うことで機能しているため、反応に関わる分子を特定することが容易でないこと、活性酸素の寿命 (例えば OH ラジカル半減期はナノ秒スケール) が生物学的尺度からすると非常に高速であるため、生物学的医学的実験では検出されにくい事などが挙げられる。これらの問題に対する一つのアプローチとして、分子シミュレーションが考えられる。

生体反応には量子効果と熱揺らぎの効果両方が大きく関わるため、QM/MM マルチスケール分子動力学法 (MD) による自由エネルギーに基づいた議論が必要となる。問題は、時間スケールが 1 ns 以上の反応を 1 ステップが 1 fs の MD 計算でシミュレートする為、QM 計算を 100 万回以上行う必要がある事である。この為、高速な計算が可能な QM 手法として、種々の実験結果を再現するよう第一原理 (*ab initio*) 法の二電子積分計算部分をパラメータに置き換えた半経験的手法(SE)が着目されている[1]。しかし、既存の SE は開殻系を対象としていてラジカルは扱えない。このような理由から、ラジカル分子の自由エネルギーに基づく解析は困難であり、生体内ラジカル分子の計算例はこれまでほとんど報告されていない。この問題を解決するため、我々は

新たな半経験的手法を開発した。

【方法 (実験・理論)】 既存の半経験的手法の例として PM_x と DFTB が挙げられる。これらはそれぞれ第一原理 Hartree-Fock 法と密度汎関数理論に起源を持つ近似であり、それらの(欠点を含む)特徴を継承している[2]。そこで我々は以下の式に表されるように、これら既存の手法のハイブリッド化によって改善を試みた。

$$[\alpha F^{PM6} + (1 - \alpha) F^{DFTB}] \Psi_i = \varepsilon_i^{Hybrid} \Psi_i$$

ただし F^{PM6} は PM6、 F^{DFTB} は DFTB の直交基底でのハミルトニアン行列、 ε_i^{Hybrid} はハイブリッド化されたハミルトニアン軌道のエネルギーである。

本手法は、MD 計算パッケージ AmberTools17 の量子計算ライブラリ sqm に実装した。また参照計算としての *ab initio* 計算は Gaussian09 Rev.C で行った。

【結果・考察】 精度を比較するため、Fig.1 に O₂⁻ラジカルの解離曲線を我々の手法と PM6、DFTB、CCSD(T)/6-31G** で計算したものを示す。エネルギーは解離極限との差を取ってある。半経験的手法の中で我々の手法の最安定距離が CCSD(T) と最も近い。またその近傍における曲線形もより近いものとなっており、より精度の高い MD 計算が期待できる。Fig. 2. では一重項・三重項ギャップを求め、実験値と比較した。こちらも、既存の手法と比べ改善が見られる。現在、さらに PM6 と DFTB 双方のパラメータ調節に取り組んでおり、精度向上が期待される。

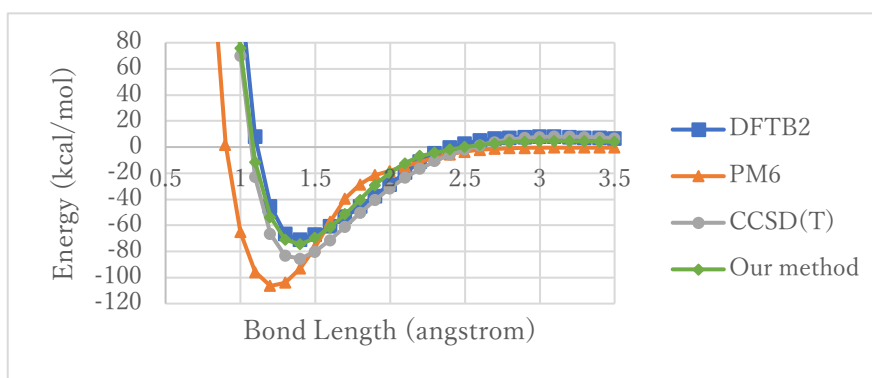


Fig. 1. Comparison of dissociation curve of O₂⁻ radical anion

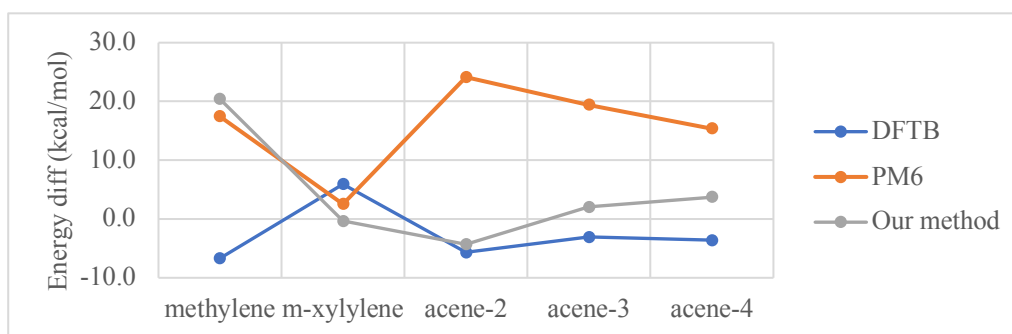


Fig. 2. Comparison of difference of singlet-triplet gap from experimental data

【参考文献】

- [1] T. Saito, Y. Kitagawa, Y. Takano, *J. Phys. Chem. A*, **120** (2016) 8750
- [2] A. J. Cohen, P. Mori-Sánchez, W. Yang, *Science*, **321** (2008) 792.