

平成21年 3月31日現在

研究種目： 特定領域研究

研究期間： 2006～2009

課題番号： 18066012

研究課題名 (和文) 溶液内反応のQM/MM-MCおよびMDシミュレーション

研究課題名 (英文) QM/MM-MC and QM/MM-MD simulations for reactions in solution

研究代表者

相田 美砂子 (AIDA MISAKO)

広島大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：90175159

研究分野： 量子化学

科研費の分科・細目： 基礎化学・物理化学

キーワード：分子軌道法・分子動力学法・モンテカルロ法・溶媒効果・シミュレーション・生体高分子・QM/MM・ONIOM

1. 研究計画の概要

多くの有機化学反応や生体内反応においては、反応の進行に多くの因子が関与している。反応を予測あるいは制御し、さらにはその物質や生体高分子の機能を制御するためには、活性中心にある分子に、そのまわりの因子がどのように関与しているのかについて明らかにする必要がある。本研究は、有機化学反応や生体内反応の反応予測や反応制御をおこない、物質や生体分子の機能制御をおこなうための方法論を確立することをめざしている。

溶質分子および反応に直接関与する溶媒分子を非経験的分子軌道法で取り扱い、その他の多くの溶媒分子を分子力場法で取り扱う計算法(QM/MM法)に、モンテカルロ(MC)法および分子動力学(MD)法計算を組み合わせる手法(QM/MM-MC法およびQM/MM-MD法)に基づくシミュレーションを発展させる。化学反応や酵素反応が進行する場を実在系として理論的に取扱う手法を開発することによって、当該領域の推進に寄与する。

2. 研究の進捗状況

溶液中における化学反応は、反応に直接関与する分子を *ab initio* MO法で取り扱い、なおかつ、大量の溶媒分子が大量の配置をとりうることを考慮に入れる必要がある。そこで、溶質分子は *ab initio* MO法で、溶媒分子をMMで取り扱うQM/MM法に基づき、反応の進行に伴う自由エネルギー変化を、QM/MM-MC法と自由エネルギー摂動法により求めることができるようにプログラムを発展させた。

さらに、求核置換反応である $RX + X^-$ ($R=\text{alkyl}, X=\text{halogen}$) の系に、この手法を適用した。その結果、*t*-Buの場合、水溶液中と気相中では反応経路が大きく異なること、また、水溶液中における S_N1 型の反応経路として、イオン対の状態を経由することを、初めて明らかにした。

酵素反応を、温度がある状態でシミュレートすることができるように、ハイブリッド分子動力学法である ONIOM-MD法を開発し、量子化学プログラム HONDO に組み込んだ。ONIOM-MD法を用いることにより、活性サイトの環境の効果を、熱運動を考慮に入れて解析することが可能となった。さらにこの手法を実際の酵素系に適用した。体内で、抗癌剤活性化に重要な役割を果たす酵素であるシトシンデアミナーゼの、ONIOM-MDシミュレーションの結果、活性サイトと結合した基質のウラシルは、サンドイッチ状に挟まれたアミノ酸残基、His62およびIle33から熱運動による立体構造の接触によって強い摂動を受け、構造およびエネルギーの揺らぎが増大していることが見出された。これは、環境の動的効果とよぶべきものである。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由) ポテンシャルエネルギーは、*ab initio* MO法と分子力場法のハイブリッドであるQM/MM法により求め、構造の発生をMC法により、また、その時間発展をMD法により求める方法論を発展させている。また、その手法の、実際の実在系(溶液反応および生体

反応)への適用を、計画どおり進めている。

4. 今後の研究の推進方策

ab initio MO法に基づくQM/MM法の枠内でMD法やMC法を実行するための方法論をさらに発展させる。とくに、溶媒分子をab initio MO法で取り扱うことが必要かどうか、あるいは、どの程度の範囲までの溶媒分子をab initio MO法で取り扱うことが必要か、についての研究をすすめる。溶媒効果には、個々の溶媒分子をあらわに表すことによって記述できる性質と、統計平均をとることによって現れる性質の2種類がある。本研究は、これら両方の性質を、ともに意識し、明らかにする。それにより、溶液内や生体内反応の反応予測や反応制御ができるようになる。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計13件)

① Maihemutjiang Jieli, Misako Aida, "Classification of OH Bonds and Infrared Spectra of the Topology-Distinct Protonated Water Clusters $H_3O^+(H_2O)_{n-1}$ ($n \leq 7$)," *The Journal of Physical Chemistry A*, **113**, 1586-1594 (2009). (査読有)

② Toshiaki Matsubara, Michel Dupuis, and Misako Aida, "An Insight into the Environmental Effects of the Pocket of the Active Site of the Enzyme. Ab initio ONIOM-Molecular Dynamics (MD) Study on Cytosine Deaminase," *Journal of Computational Chemistry*, **29**, 458-465 (2008). (査読有)

③ Masayuki Ohisa, Hiroshi Yamataka, Michel Dupuis and Misako Aida, "Two-dimensional free-energy surface on the exchange reaction of alkyl chloride/chloride using the QM/MM-MC method," *Physical Chemistry Chemical Physics*, **10**, 844-849 (2008). (査読有)

④ Toshiaki Matsubara, Michel Dupuis and Misako Aida, "Ab initio ONIOM-Molecular dynamics (MD) study on the deamination reaction by cytidine deaminase," *Journal of Physical Chemistry B*, **111**, 9965-9974 (2007). (査読有)

[学会発表] (計68件)

① 相田 美砂子, 「計算化学の視点から・・・物理と生命のかけ橋」第18回インテリジェント・システム・シンポジウム (2008年10月23日, 広島県情報プラザ)

② 相田 美砂子, 「水溶液内反応の量子化学シミュレーション」日本化学会第1回関東支部大会 (2007年9月27日, 首都大学東京南大沢キャンパス)

[その他]

アウトリーチ活動

① 体験実験コーナー「コンピュータで遊ぼう」(「おもしろワクワク化学の世界'08 広島化学展」(対象:小・中・高校生, 一般; 会期:2008年7月25日~27日; 場所:広島市こども文化科学館))

② 体験実験コーナー「リカだいすき!」(「おもしろワクワク化学の世界'08 広島化学展」(対象:小・中・高校生, 一般; 会期:2008年7月25日~27日; 場所:広島市こども文化科学館))

③ 実習「コンピュータで化学する」(「体験科学講座~女子高生特別コース~」(対象:高校生; 会期:2008年8月12日; 場所:広島大学理学部))

個人ホームページ

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/maida/>