

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目： 特定領域研究
 研究期間： 2006 ～ 2009
 課題番号： 18066020
 研究課題名（和文） 分子集団系の自由エネルギー理論計算
 研究課題名（英文） Free energy calculation of molecular assemblies

研究代表者
 岡崎 進 (OKAZAKI SUSUMU)
 名古屋大学・大学院工学研究科・教授
 研究者番号：70194339

研究成果の概要（和文）：物質は多数の分子が集まってできており、これらの分子の集団は化学反応を引き起こす。本研究では化学反応の分子レベルからの微視的な振る舞いを明らかにする目的で、計算機シミュレーションを用いることにより①可溶化反応（石鹸により汚れ分子を取り除く現象に代表され、分子レベルでは球状のミセルの中心に油などの分子が取り込まれる反応）および②プロトン移動反応（水素原子の原子核が移動する基本的な反応の一つ）を検討した。

研究成果の概要（英文）：Materials consist of numerous molecules, and chemical reactions take place in these molecular assemblies. In this study, computer simulations have been performed in order to elucidate molecular behaviors of chemical reactions from a microscopic view. We focus on two chemical reactions: (1) solubilization, which is represented by a phenomenon that a detergent removes dirt, from a microscopic view, insertion of a solute molecule into a spherical micelle core, and (2) proton transfer reaction, which is a transfer of a nucleus of a hydrogen atom.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	3,700,000	0	3,700,000
2007 年度	5,100,000	0	5,100,000
2008 年度	5,100,000	0	5,100,000
2009 年度	2,700,000	0	2,700,000
年度			
総計	16,600,000	0	16,600,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・4601 物理化学

キーワード：(D)分子動力学、(E)化学反応、(H)溶液・コロイド、(P)理論化学

1. 研究開始当初の背景

計算機の性能が発展してきたことにより、分子動力学計算で扱える系も広がりつつある。その中で溶液などの分子集団系で起こる反応に対して全原子をあらわに取り入れて

微視的な描像を得ることは非常に有益であり、これらの系を扱うための計算手法の確立と分子レベルによる知見の蓄積が必要とされている。

2. 研究の目的

分子集団系における化学反応の分子論的描像を明らかにする目的で、本研究では次の2つの検討を行った：

(1)大規模・長時間分子動力学計算に基づいた自由エネルギーレベルでのシミュレーション研究の方法論の確立を図る。そのため、ミセルの疎水殻中への不溶性溶質分子の取り込み反応、いわゆる可溶化に注目し、熱力学的積分法に基づいた数値的に厳密な自由エネルギー計算と通常の分子動力学計算との組み合わせから、溶質のバルクの水からミセルの疎水核への移動の自由エネルギー変化を計算することにより、様々な物質とミセルの親和性の分子機構を明らかにする。

(2)零点振動など量子化された振動状態やトンネル移動などの状態間遷移といった反応における核の量子性を取り入れた計算科学研究を可能とするために、凝縮系における核の量子ダイナミクスに対するシミュレーションの新規方法論の開発を量子古典混合系近似の手法を基礎に展開する。本シミュレーション手法を用いて溶液中のプロトン移動に対する量子反応過程の描像を得る。

3. 研究の方法

(1) SDS ミセルの疎水殻中への溶質分子の可溶化に対する自由エネルギー計算

水中におけるミセルの生成反応



に注目し、通常の分子動力学計算と熱力学的積分法を組み合わせることにより数値的に厳密な自由エネルギー計算を行う。さらに、形成されたミセル中への物質の取り込み反応(可溶化)



に注目し、溶質のバルクの水からミセルの疎水核への移動の自由エネルギー変化の計算を行う。

熱力学的積分法においては、系のポテンシャルエネルギーに人為的なあるパラメータ λ を導入する。ここでは、ミセルと水のみからなる系における相互作用を V_N 、第三の溶質分子であるアルカン分子と他のすべての水およびミセル分子との相互作用を V' として $V = V_N + f(\lambda) \cdot V'$ 、 $f(0) = 0$ 、 $f(1) = 1$ のようにとる。このとき、 $\lambda=0$ の規定する熱力学的状態は、系にはアルカン分子は存在していず、またこれとは別に、アルカン分子は内部自由度を持ちながらも孤立して理想気体状態にある。一方、 $\lambda=1$ のときはアルカン

分子がミセルと水からなる系に導入され、同時に存在している状態に対応する。したがって、アルカン分子を理想気体から系へと移動させたときの自由エネルギー変化は

$$\begin{aligned} \Delta G &= G_1 - G_0 \\ &= \int_0^1 \frac{dG(\lambda)}{d\lambda} d\lambda \\ &= \int_0^1 \left\langle \frac{\partial V(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda \\ &= \int_0^1 f'(\lambda) \langle V' \rangle_{\lambda} d\lambda \end{aligned}$$

であり、状態 λ における V' のアンサンブル平均の数値積分から計算される。さらに、アルカン分子を系に導入する際、位置をミセルの疎水核中に制限した場合の自由エネルギー変化と、水中に制限した場合の自由エネルギー変化との差を求めれば、これが(1)式のアルカン分子を水中から疎水核中へ移動したときの自由エネルギー変化となる。

この確立した計算手続きに従って、炭素鎖長の異なるいくつかの非イオン性ミセル分子に対し同様の計算を行い、安定性のミセル分子依存性について議論する。

また、被可溶化分子をミセル内部からミセル外部へと移動させた際の自由エネルギープロフィールを、パラメータ変数を被可溶化分子の位置座標にとることにより求める。これにより、被可溶化分子の取り込み反応に際して、反応座標に沿った自由エネルギー曲線を得る。

(2)溶液中のプロトン移動反応の量子古典混合系分子動力学シミュレーション

量子古典混合系シミュレーションにおいては、真空中での溶質の反応経路に沿った二重井戸型ポテンシャル V_0 と古典溶媒分子との相互作用 V_1 により作られるポテンシャル場

$$V_q = V_0 + V_1$$

の中で核の量子波束を運動させる。このとき、二重井戸型ポテンシャル面内に定義した反応物状態 R および生成物状態 P のそれぞれの振動準位 $\{\epsilon_i^{(R)}\}$ および $\{\epsilon_i^{(P)}\}$ において、速い状態間デコヒーレンスを仮定し Surface Hopping 近似を用いる。核波束の時間発展をこれらの振動状態間の遷移で記述し、その遷移確率は時間依存のシュレーディンガー方程式から導出した量子運動方程式を数値積分して評価する。一方、古典溶媒分子に加わる量子系からの力は、核波束を代表する一つの振動状態 $\epsilon_i^{(R)}$ または $\epsilon_i^{(P)}$ からの平均力で与える。

4. 研究成果

(1) SDS ミセルの疎水殻中への溶質分子の可溶化に対する自由エネルギー計算

ミセルの安定性に対するサイズ依存性を自由エネルギーから検討した結果、 N (脂質分子の数) が約 60 のサイズで最も安定になることが得られた。その分子論的な起源を検討するためにサイズ $N=1 \sim 121$ の間の様々なサイズのミセルについて MD 計算を行い、ミセル構造に基づいた熱力学的安定性の解析を行った。

水中の SDS ミセルによるメタン、エタン、ブタン、ヘキサン、オクタンの可溶化の自由エネルギー計算結果を図 1 に示す。

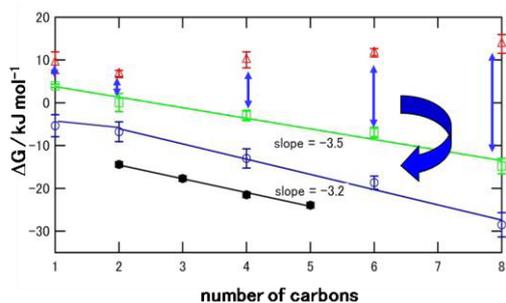


図 1 アルカン分子の可溶化の自由エネルギー. Δ : 理想気体状態から水中への移行の自由エネルギー変化、 \square : 理想気体状態からミセルの疎水核中への移行の自由エネルギー変化、 \diamond : 水中から疎水核中への移行の自由エネルギー変化、 \bullet : 水中から疎水核中への移行の自由エネルギー変化 (実験値)。

理想気体状態から水中への移動、つまり水和の自由エネルギーはいずれも正であり、疎水性水和のふるまいをよく示している。さらに、水和の自由エネルギーはエタンで最小値をとっている。これは実験結果とよい対応を示しているが、おそらく水和殻、つまり水によるケージがエタンのサイズで最も安定なためであろうと考えられる。

水中からミセルの疎水核中への移行の自由エネルギー変化は、アルカン分子でいずれも負の値をとっており、疎水核中の方が安定であること、つまり可溶化を示している、また、メタンを除き、アルカン分子の鎖長の関数としてよい直線性を示しており、傾きは実験値と良い対応を示している。また、アルカン分子の炭素数が一つ増すに従い約 3.3 kJ/mol 安定性が増した。 ΔG_{b-m} を用いた Boltzmann 因子の評価から、 $T=300\text{K}$ ではバルクとミセルとの存在比は、メタンの 8 分子に 1 分子であるのに対し、 n -オクタンでは 5 万分の 1 分子となり、ミセル内で極めて安

定化されていることがわかった。

これらの計算に基づいて可溶化に伴う熱力学的安定性の微視的描像を得るための解析を行った。特にミセル中のアルカン分子の分布や、可溶化するアルカンの構造について検討を行った。エタンよりも大きな分子では、SDS ミセルの中心付近に存在する低密度領域に局在する傾向を示すが、メタンのような小さな分子では、疎水基内に一様に分布する小さな空孔に分布することがわかった。また、アルカンはバルク中では疎水性水和する水分子数を減らすために、ゴーシュ構造を増加させコンパクトな構造をとる傾向が強いのにに対し、ミセル中では全てのコンフォメーションがトランスの伸びた構造の割合が多いことがわかった。自由エネルギーと比較して、真空中からミセル内部への移行に伴うエンタルピーとエントロピーはいずれも大きな負の値を示した。このうち後者の負のエントロピーについては、ミセル中に收容されることにより、存在が空間的に制限されていること、また、ミセル中では水中と比べて、アルカンの持つコンフォメーション全てがトランスをとることが多く、コンフォメーション的にも制限が大きいと考えられる。

一方で、ミセルと溶質分子の重心間距離 R を可溶化の反応座標とした自由エネルギープロフィール $\Delta G(R)$ の計算手法を確立しプログラムが完成した。水分子とメタンを溶質分子に選んだテスト計算が完了した。

(2) 溶液中のプロトン移動反応の量子古典混合系分子動力学シミュレーション

凝縮系の化学反応に対して量子効果を取り入れる計算手法に、注目する核の自由度を量子力学的に扱いその他の自由度を古典粒子として取り入れる量子古典混合近似がある。しかし従来の量子古典混合近似によるシミュレーションでは、溶質の反応物状態と生成物状態の区別がなされず、その状態間のデコヒーレンスが考慮されてこなかった。

そこで我々は、これまでに溶質の反応系において二重井戸型ポテンシャル内に反応物と生成物、そしてそれらの振動状態といった化学反応の概念に基づいた量子状態を定義し、量子古典混合近似の枠組においてそれらの状態の時間発展を記述する量子系の運動方程式を構築した。その一つの例として、電子励起状態が重要となる系に対しては運動方程式を透熱表示に基づいて導出してきた。一方で、電子励起状態が重要でない系に対しては断熱表示に基づいて運動方程式を導いた。

さらにこの量子系の運動方程式および古

典系の運動方程式を用いて量子古典混合系シミュレーションを構築した。ここで計算例において、古典系が量子系から受ける力を記述するための方法として、Surface Hopping 近似を適用した。Surface Hopping 近似では速いデコヒーレンス極限近似を仮定しており、我々の量子運動方程式と組み合わせることにより、古典溶媒分子は反応系の量子状態を区別し、ある一つの反応物または生成物の振動状態からの Hellmann-Feynman 力を受ける。この計算方法のメリットは、反応物と生成物という化学的に明らかに異なる状態間にデコヒーレンスの効果を取り入れられることに加え、解析に適した明快な化学反応の描像を与えることである。

上述のシミュレーション手法をプロトン移動反応の実在系に展開するため、溶液中のマロンアルデヒド(図2)を例としてポテンシャルモデルを構築した。

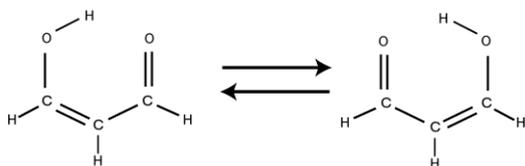


図2 マロンアルデヒドにおける分子内プロトン移動反応

我々は現時点の段階において、マロンアルデヒドの多自由度ポテンシャル曲面を図3に示すような有効1次元ポテンシャル曲線に近似する。つまり、マロンアルデヒドの座標系を固有反応座標(IRC) q および q に直交する基準座標にとる。 q に直交した方向の運動は零点振動に近似し、その零点振動エネルギーを q に沿ったポテンシャル曲線上に足し加えて補正する。このようにして得た1次元の有効ポテンシャル曲線は、マロンアルデヒドの全自由度を取り入れており、さらに量子古典混合系近似において q をも量子化するため、本モデルによるシミュレーションではマロンアルデヒドのすべての自由度が量子化されることになる。

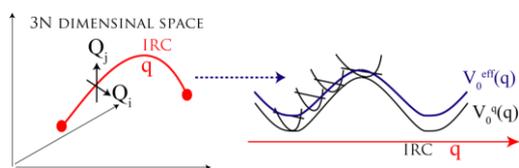


図3 多自由度ポテンシャル曲面の有効1次元ポテンシャル曲線への近似。IRCに直交する自由度は調和振動子で近似し、 $v=0$ を仮定して平均化する。

一方、溶媒分子は古典的に扱う。古典溶媒分子からマロンアルデヒドへの相互作用に

ついは、グリッドに区切った各 q 座標に対応したマロンアルデヒドの構造と溶媒分子との間の相互作用エネルギーを、LJ、クーロンポテンシャルからそれぞれの q に対して計算し、その相互作用によるポテンシャル場をマロンアルデヒドの有効ポテンシャル面に加える。これにより、量子系のハミルトニアンに溶媒分子による相互作用ポテンシャル場を毎ステップ取り入れることで、近似ではあるが溶媒の影響を反応ダイナミクスに反映させることを可能とした。

上記の系に対して量子古典混合系シミュレーションを実行し、4.5nsの軌跡から溶液内反応の解析を行った。得られた時間発展の軌跡の例を図4に示す。

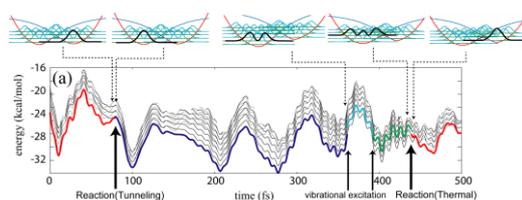


図4: 量子古典混合系シミュレーションから得られた軌跡の例

図は反応物側および生成物側の井戸内の振動状態のエネルギーの時間変化を示しており、色のついた太線がSurface Hopping 近似に基づいて決定されている各時刻における占有振動状態である。溶媒分子との相互作用によりポテンシャルエネルギー曲線の形が熱ゆらぎする中で、反応物と生成物の両井戸の零点振動エネルギー準位がほぼ同じになった80fsの時点でトンネル移動反応が起きた。その後、溶媒から熱エネルギーを得ることにより2度の振動励起(360fs, 390fs)が起き、続いてバリアより高い第二振動励起状態から反対側の井戸内の状態へと遷移が起きた(440fs)。これは熱活性反応であり、遷移時のエネルギー差は溶媒が吸収している。

また、この溶液内反応の量子古典混合系のシミュレーションに加えて真空中での量子波束シミュレーションおよび古典近似による真空中と水溶液中のシミュレーションの3つの計算も行い、これらの結果を比較することにより反応に対する量子性の寄与および溶媒効果を評価した。

これらより、量子古典混合近似に基づく本シミュレーション手法が量子反応動力学に対する量子性と溶媒効果の解析に有効であることが示された。

5. 主な発表論文等

(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 4 件)

- ① A. Yamada and S. Okazaki, A quantum equation of motion for chemical reaction systems on an adiabatic double-well potential surface in solution based on the framework of mixed quantum-classical molecular dynamics, *J. Chem. Phys.* **128**, 044507(8pages)(2008) 査読有
- ② N. Yoshii and S. Okazaki, Free energy of water permeation into hydrophobic core of sodium dodecyl sulfate micelle by molecular dynamics calculation, *J. Chem. Phys.* **126**, 096101(3 pages)(2007) 査読有
- ③ S. Kajimoto, N. Yoshii, J. Hogley, H. Fukumura, and S. Okazaki, Electrostatic potential gap at the interface between triethylamine and water phases studied by molecular dynamics simulation, *Chem. Phys. Lett.* **448**, 70-74(2007) 査読有
- ④ N. Yoshii and S. Okazaki, A molecular dynamics study of structure and dynamics of surfactant molecules in SDS spherical micelle, *Condens. Matt. Phys.* **4**, 573-578(2007) 査読有

〔学会発表〕 (計 11 件)

- ① S. Okazaki, "Molecular Dynamics Calculation for Biomembrane", Fifty Years of Biophysics Research at Nagoya University, Nagoya, March 12-14, 2010
- ② A. Yamada, S. Okazaki, "Mixed Quantum-Classical Molecular Dynamics Simulation of Intramolecular One-Dimensional Proton Transfer Reaction in Solution", International Symposium on Molecular Theory for Real Systems, Kyoto, January 7-9, 2010
- ③ Y. Andoh and S. Okazaki, "Molecular dynamics study of lipid bilayer modeling plasma membrane of normal/leukemic lymphocytes", FOMMS 2009, Blaine, USA, July 12-16, 2009
- ④ K. Fujimoto, M. Kitabata, N. Yoshii, and S. Okazaki, "Free energy based molecular dynamics study of a spherical micelle - structural stability and solubilization by it", FOMMS 2009, Blaine, USA, July 12-16, 2009
- ⑤ S. Okazaki and A. Yamada, "A Mixed Quantum-Classical Molecular Dynamics Approach to Proton Transfer Reaction of a Solute Molecule in Solution", 15th International Conference on the Properties of Water and Steam (ICPWS), Berlin, Germany, September 7-11, 2008
- ⑥ S. Okazaki, N. Yoshii, K. Fujimoto, "A

Molecular Dynamics Study of Stability of SDS Micelle in Water and Solubilization of Solute Molecule by It", EMLG/JMLG Annual Meeting 2008, Lisbon, Portugal, August 31-September 4, 2008

- ⑦ S. Okazaki, "Molecular dynamics study of micelle formation in water and solubilization of solute molecules by it", International Symposium on Multi-scale Simulations of Biological and Soft Materials (MSBSM2008), Tokyo, June 18-20, 2008
- ⑧ N. Yoshii and S. Okazaki, "A Molecular Dynamics Study of Free Energy of Micelle Formation in Water", 62nd Calorimetry Conference held jointly with The Japan Society of Calorimetry and Thermal Analysis(Calcon 2007), Hawaii, August 5-10, 2007
- ⑨ S. Okazaki, "A Quantum Molecular Dynamics Study of Energy Relaxation and Decoherence of Solute Vibration in Solution", 20th International Conference on Raman Spectroscopy(ICORS 2006), Yokohama, August 20-25, 2006
- ⑩ N. Yoshii and S. Okazaki, "A Molecular Dynamics Study of the Free Energy of Micelle Formation for SDS in Water and its Size Distribution", 16th Symposium on Thermophysical Properties, Boulder, USA, July 30-August 4, 2006
- ⑪ S. Okazaki and A. Yamada, "A quantum dynamics simulation for proton transfer reaction in solution based upon a diabatic surface hopping method", 12th International Conference on Retinal Proteins (ICRP) Satellite Meeting in Nagoya "Structure, Function & Evolution of Rhodopsins: Mechanisms of Proton Transfer and Color Tuning", Nagoya, June 12, 2006

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡崎 進 (OKAZAKI SUSUMU)
名古屋大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：70194339

(2) 研究分担者

山田 篤志 (YAMADA ATSUSHI)
名古屋大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：10390676

(3) 連携研究者

()

研究者番号：