様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　５ 月　８ 日現在

機関番号：１３９０１
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2019～2022
課題番号：１９H０２６７７

研究課題名（和文）高度に溶媒応答を考慮した生体系の電子移動ダイナミクス理論の構築と展開

研究課題名（英文）Development of electron transfer dynamics theory of biological systems highly incorporating solvent response

研究代表者
吉田　紀生（Yoshida, Norio）

名古屋大学・情報学研究科・教授

研究者番号：１０３９０６５０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　13,400,000円

研究成果の概要（和文）：生体系における電子移動反応は最も重要な生命素過程のひとつであり、呼吸代謝や光合成といった生体機能において中心的な役割を果たしている。このような過程において、水分子の分布や配向の変化そして電子分極といった応答は反応性を支配する重要な要因である。本研究ではこの溶媒としての水分子の応答に着目して新しい理論手法の開発およびその応用を行った。まず溶媒分極の記述を可能とするsolvent polarizable 3D-RISM理論を提案した。この理論を基に、非平衡自由エネルギー理論、動的溶媒和理論、そしてこれらを統合し量子化学手法と組み合わせたハイブリッド法を提案し、生体分子への応用を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義
溶液中の電子移動反応は、重要な化学反応の一つであり、さまざま化学・物理・生物学的過程に関与している。特に生体系においては呼吸代謝や光合成といった機構において中心的な役割を果たしている。溶液中や生体内の電子移動過程においては、電子供与体および受容体をとりまく生体分子や溶媒分子といった環境の性質が反応性に影響を与える。特に水分子の分布や配向の変化そして電子分極といった“応答”は電子移動の反応性を支配する重要な要因である。本研究では液体の統計力学理論を基盤とし、電子移動反応における溶媒の応答を統合的に扱うことのできる理論を構築し、生体関連分子へ適用することでその有効性を示した。

研究成果の概要（英文）：Electron transfer reactions in biological systems are among the most important elementary biological processes and play a central role in biological functions such as respiratory metabolism and photosynthesis. In such processes, changes in the distribution and orientation of water molecules and their response to electron polarization are important factors governing reactivity. In this study, we focused on the response of water molecules as solvents and developed a new theoretical method and its application. First, we proposed a solvent polarizable 3D-RISM theory that can describe solvent polarization. Based on this theory, we proposed a non-equilibrium free energy formalism, a dynamical solvation theory, and a hybrid method that integrates these theories with quantum chemical methods, and applied them to biomolecules.

研究分野：理論化学

キーワード：積分方程式理論　電子移動　エネルギー移動　溶媒和ダイナミックス　分極応答理論

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

溶液中の電子移動反応は、重要な化学反応の一つであり、さまざま化学・物理・生物学的過程に関与している。特に生体系においては呼吸代謝や光合成といった機構において中心的な役割を果たしており、最も重要な生命素過程の一つということができる。溶液中や生体内の電子移動過程においては、電子供与体および受容体をとりまく生体分子や溶媒分子といった環境の性質が反応性に影響を与える。特に水分子の分布や配向の変化そして電子分極といった“応答”は電子移動の反応性を支配する重要な要因である。したがって、電子移動のメカニズムを議論するためには、環境、特に水が反応に及ぼす静的･動的影響を理解することが必要となる。

Marcus 理論によれば、溶媒の熱的揺らぎによる溶媒和構造の変化が電子移動の駆動力となっている。すなわち、反応始原系において安定な溶媒和構造が、熱的揺らぎにより、生成系を安定させる配置になった際に電子移動が起こるとする。溶媒の再配向には、溶質‐ -溶媒間の直接的な相互作用だけでなく、溶媒¬--溶媒間の相互作用ももちろん含まれ、したがって再配向エネルギーには系全体に及ぶ溶媒和構造変化の記述が必要となる。特に溶媒が水の場合、その誘電率の高さと複雑な水素結合ネットワークを形成することから、自由エネルギーレベルでの溶媒再配向の取り扱いは非常に困難である。さらに、電子移動ダイナミクスを考えるには平衡論だけでなく、動的影響すなわち溶媒和ダイナミクスも重要となる。

以上の事から、溶液内・生体内電子移動を扱うためには電子状態理論だけでなく、溶媒の静的・動的応答を適切に扱う理論が必要となる。

２．研究の目的

本研究では、溶液内電子移動反応における、溶媒和ダイナミクス・溶媒電子分極などの溶媒応答を記述できる、液体の積分方程式理論を基盤とした新手法を開発し、生体内電子移動における溶媒応答の役割を解明することを目的とした。

３．研究の方法

液体の積分方程式の一つである 3D-RISM 理論を基盤とした開発を行った。

まず、溶媒分極を記述可能な solvent polarizable (sp-) 3D-RISM 理論を開発した。従来型の 3D-RISM 理論では、溶媒モデルとして一般的な分子力場（Lennard-Jones 型の力場と分極を考慮しない点電荷）を用いている。このような分子力場に対して分子分極を導入するための手法はいくつか提案されているが、本研究では森田・加藤によって提案された Charge response kernel (CRK)法を採用することとした。この方法により、分極した溶媒の作る電場による他の溶媒の分極についても考慮することを可能とした。

また､電子移動にかかわる非平衡状態の自由エネルギーを記述する手法を開発した｡これまで、RISM 理論による溶液内電子移動反応の非平衡自由エネルギー表式が提案されている。そこでは、電子移動プロセスを仮想的なステップに分けて、熱力学サイクルを考えることで非平衡の自由エネルギーが定義されている。この考えを元に本研究では sp-3D-RISM での非平衡自由エネルギー表式の定式化を行った。この定式化にあたって、従来の熱力学サイクルを用いた手法と、新たに統計力学に基づいた手法を用いた。

さらに､動的密度汎関数法を用いて sp-3D-RISM 理論を拡張し、時間依存 sp-3D-RISM 理論を開発した。

最後にこれらの理論を量子化学計算手法と組み合わせたハイブリッド法(sp-3D-RISM-SCF 法)を構築し、溶液内分子の電子移動ダイナミクスへの適用を行った。

４．研究成果

まず、sp-3D-RISM の開発を行った。この方法を用いて得られた、溶媒分極電荷密度と溶媒分布関数を図１に示す。溶質を塩化物イオンとしたときのイオン周りの溶媒分極電荷密度分布と動径分布関数を従来法と比較している。分極モデルを用いない非分極(non-polarizable, np-)3D-RISM の結果と比較すると､sp-3D-RISM では水素結合を示す水素のピークはわずかにピーク幅が狭くなり内側にシフトしていることがわかる。これは、分極した水素原子とイ

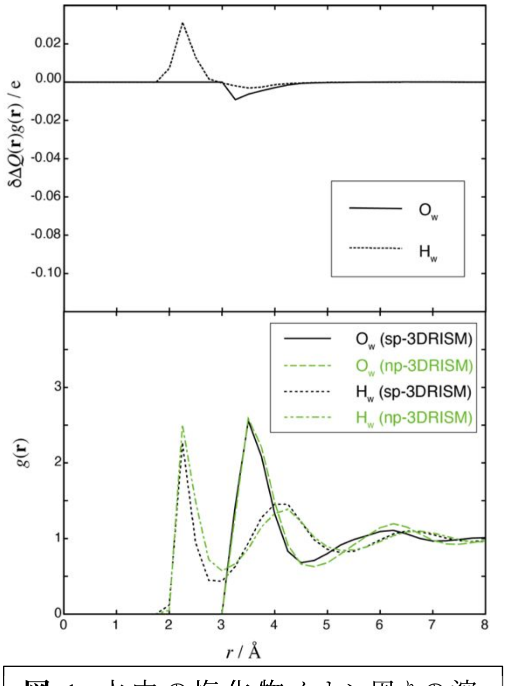

図 1. 水中の塩化物イオン周りの溶媒分極電荷密度分布と動径分布関数

オンとの間の水素結合が強くなっていることに対応すると考えられる。

次に、開発した非平衡溶媒和自由エネルギー表式を用いてFe^{2+}・Fe^{3+}間の電子移動プロファイルを求めた結果を図 2 に示す。

図中では、分極モデルを使った場合と使わなかった場合を比較している。分極モデルを用いたことで、電子移動のための自由エネルギー変化が低下していることがわかる。これは、電子移動にともなう、溶質の電子配置の変化に溶媒の電子分極が応答するためである。この応答がなかった場合のプロファイル(no relax)も図中に示す。溶媒分極モデルでは、電子移動前の溶質の電子配置に対して溶媒電子が分極するため、溶媒分極応答なしの場合、非分極モデルよりも自由エネルギー変化が大きくなっている。ここからも溶媒分極及びその応答の重要性を示した。

また、時間依存 sp-3D-RISM 法を電子移動反応 Na→Na^+に適用し、電子移動に伴う溶媒再配置ダイナミクスを検討した。図 3、溶媒動径分布の時間発展を示す。t=-0 fs で電荷中性だった溶質 Na が、電子移動により t=+0 fs においてNa^+になったときの変化を示している。t=+0 fs で、溶質の電荷状態の変化に応答してすぐさま溶媒に電子分極が生じているのがわかる。その後、時間経過にともない、溶媒酸素原子の分極密度のピークが鋭くなり内側にシフトしている。これにともなって、溶媒動径分布関数にもするどいピークがたち、溶質 Na^+に溶媒水の酸素原子が強く配向していく過程を明らかにした。

sp-3D-RISM-SCF を p-ニトロアニリン(pNA)の光誘起分子内電子移動反応に適用した。図 4 に pNA 周りの溶媒分極電荷密度を示す。図 6a は基底状態、図 6b は Frank-Condon(FC)励起状態に対応する。FC 励起状態では pNA の分極が大きくなるため、これに応答して溶媒分極電荷密度のピークもわずかに大きくなっている。すなわち、アミノ基側では、溶媒水分子の酸素(Ow)の負のピークが、ニトロ基側では水素(Hw)の正のピークが高くなっている。

現在、この手法をキノン-ポルフィリン間の電子移動反応への応用し、生体内電子移動過程における溶媒分極・ダイナミクスの影響の解明に向けた研究を実施している。

さらに、並行して拡張分子 Ornstein-Zernike 理論を基にした理論開発も検討してきた。現在、これまでの本研究プロジェクトを引き継いで、拡張分子 Ornstein-Zernike 理論を基盤とした理論・プログラム開発を行っている。今後はこれらを相補的に用いた解析を行っていく予定である。

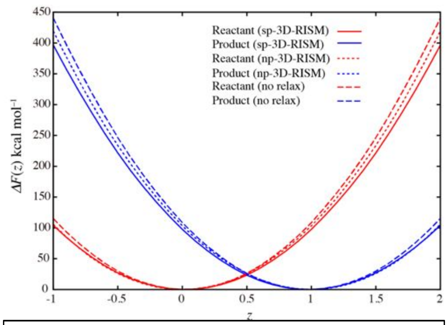

図 2. Fe^{2+}・Fe^{3+}間の電子移動自由エネルギープロファイル

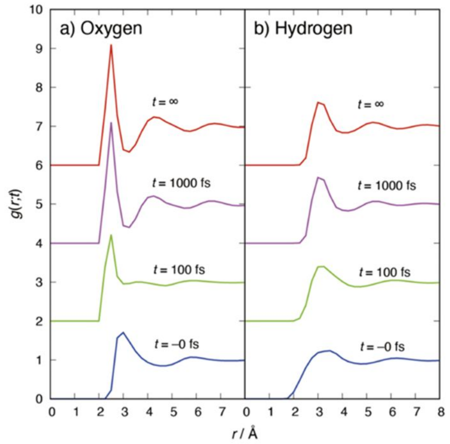

図 3. 溶媒動径分布の時間発展

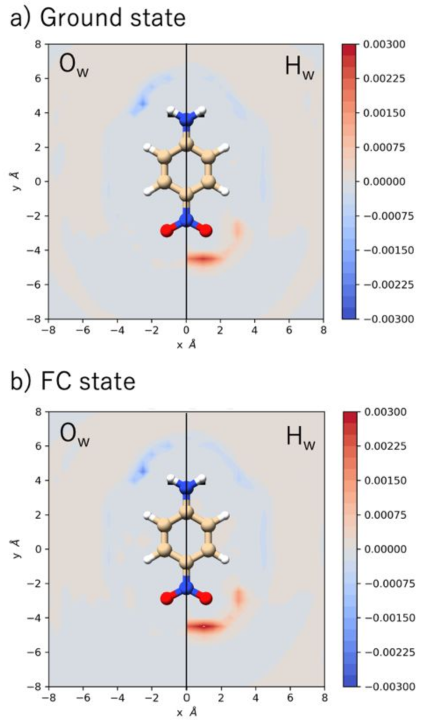

図 4. pNA まわりの溶媒分極電荷密度

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計14件（うち査読付論文　14件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Yoshida Norio、Yamaguchi Tsuyoshi、Nakano Haruyuki	４．巻 797
２．論文標題 Implementation of solvent polarization in three-dimensional reference interaction-site model self-consistent field theory	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Chemical Physics Letters	６．最初と最後の頁 139579～139579
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cplett.2022.139579	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Yamaguchi Tsuyoshi	４．巻 12
２．論文標題 Decoupling between Solvent Viscosity and Diffusion of a Small Solute Induced by Self-Motion	５．発行年 2021年
３．雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	６．最初と最後の頁 7696～7700
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jpclett.1c02219	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Yamaguchi Tsuyoshi、Yoshida Norio	４．巻 153
２．論文標題 Nonequilibrium free-energy profile of charge-transfer reaction in polarizable solvent studied using solvent-polarizable three-dimensional reference interaction-site model theory	５．発行年 2020年
３．雑誌名 The Journal of Chemical Physics	６．最初と最後の頁 034502～034502
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/5.0013083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Yamaguchi Tsuyoshi、Yoshida Norio	４．巻 154
２．論文標題 Solvation dynamics in electronically polarizable solvents: Theoretical treatment using solvent-polarizable three-dimensional reference interaction-site model theory combined with time-dependent density functional theory	５．発行年 2021年
３．雑誌名 The Journal of Chemical Physics	６．最初と最後の頁 044504～044504
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/5.0036289	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Tanimoto Shoichi、Tamura Koichi、Hayashi Shigehiko、Yoshida Norio、Nakano Haruyuki	4．巻 42
2．論文標題 A computational method to simulate global conformational changes of proteins induced by cosolvent	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Journal of Computational Chemistry	6．最初と最後の頁 552～563
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcc.26481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Yamaguchi Tsuyoshi	4．巻 542
2．論文標題 Molecular dynamics simulation study on the isomerization reaction in a solvent with slow structural relaxation	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Chemical Physics	6．最初と最後の頁 111056～111056
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.chemphys.2020.111056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Yang Chen、Watanabe Yoshihiro、Yoshida Norio、Nakano Haruyuki	4．巻 123
2．論文標題 Three-Dimensional Reference Interaction Site Model Self-Consistent Field Study on the Coordination Structure and Excitation Spectra of Cu(II)-Water Complexes in Aqueous Solution	5．発行年 2019年
3．雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6．最初と最後の頁 3344～3354
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jpca.9b01364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Okamoto Daisuke、Watanabe Yoshihiro、Yoshida Norio、Nakano Haruyuki	4．巻 730
2．論文標題 Implementation of state-averaged MCSCF method to RISM- and 3D-RISM-SCF schemes	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Chemical Physics Letters	6．最初と最後の頁 179～185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cplett.2019.05.051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Fujiwara Hideki、Hongo Kenta、Hori Yuki、Yoshida Norio、Makabe Koki	4．巻 290
2．論文標題 β-sheet elasticity of peptide self-assembly mimic, PSAM, with a grafted sequence characterized by comprehensive analyses of isomorphous crystals	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6．最初と最後の頁 111161～111161
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.molliq.2019.111161	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Yamaguchi Tsuyoshi、Yoshida Norio、Nishiyama Katsura	4．巻 123
2．論文標題 Relation between Anharmonicity of Free-Energy Profile and Spectroscopy in Solvation Dynamics: Differences in Spectral Broadening and Peak Shift in Transient Hole-Burning Spectroscopy Studied by Equilibrium Molecular Dynamics Simulation	5．発行年 2019年
3．雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6．最初と最後の頁 7036～7042
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jpcb.9b04711	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Tanimoto Shoichi、Yoshida Norio、Yamaguchi Tsuyoshi、Ten-no Seiichiro L.、Nakano Haruyuki	4．巻 59
2．論文標題 Effect of Molecular Orientational Correlations on Solvation Free Energy Computed by Reference Interaction Site Model Theory	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6．最初と最後の頁 3770～3781
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jcim.9b00330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Kuraoku Daiki、Yonamine Tsunaki、Koja Genta、Yoshida Norio、Arimitsu Satoru、Higashi Masahiro	4．巻 24
2．論文標題 Effects of Water Addition on a Catalytic Fluorination of Dienamine	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Molecules	6．最初と最後の頁 3428～3428
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules24193428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Ruankaew Nirun、Yoshida Norio、Watanabe Yoshihiro、Nakayama Akira、Nakano Haruyuki、Phongphanphanee Saree	4．巻 21
2．論文標題 Distinct ionic adsorption sites in defective Prussian blue: a 3D-RISM study	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6．最初と最後の頁 22569～22576
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/C9CP04355A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1．著者名 Yoshida Norio、Yamaguchi Tsuyoshi	4．巻 152
2．論文標題 Development of a solvent-polarizable three-dimensional reference interaction-site model theory	5．発行年 2020年
3．雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6．最初と最後の頁 114108～114108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/5.0004173	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計8件（うち招待講演　7件／うち国際学会　7件）

1．発表者名 Norio Yoshida
2．発表標題 ensity functional theory of molecular liquids for biophysics and chemical physics
3．学会等名 3rd International Conference on Materials Research and Innovation（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2021年

1．発表者名 Norio Yoshida
2．発表標題 Development of a hybrid method of three-dimensional reference interaction-site model theory and quantum chemical electronic structure theory for biomolecules
3．学会等名 Pacifichem 2021（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2021年

１．発表者名
Norio Yoshida

２．発表標題
Development of Multiscale Method for Nano-Bio Materials Design Based on Statistical Mechanics Theory of Molecular Liquids

３．学会等名
International Conference on Materials Research and Innovation 2020（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Norio Yoshida

２．発表標題
Understanding Biological Processes in Solution Based on the Statistical Mechanics Theory of Liquids

３．学会等名
The 10th Toyota RIKEN International Workshop on Science of Life Phenomena Woven by Water and Biomolecules（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Norio Yoshida

２．発表標題
Understanding Biological Processes in Solution Based on the Statistical Mechanics Theory of Liquids

３．学会等名
10th International Conference of the Asian Consortium on Computational Materials Science (ACCMS-10)（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Norio Yoshida

２．発表標題
Understanding Biological Processes in Solution Based on the Statistical Mechanics Theory of Liquids

３．学会等名
The 23th international annual symposium on computational science and engineering (ANSCSE23)（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名 吉田紀生
２．発表標題 水とイオンが駆動する生体分子機能の統計力学
３．学会等名 有機・生体分子構造･物性研究会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Norio Yoshida
２．発表標題 MULTI-SCALE IMPLEMENTATION OF 3D-RISM TO THE ELECTRONIC STRUCTURE THEORY BEING APPLICABLE FOR SOLVATED BIOMOLECULES.
３．学会等名 Biophysical Society 64th Annual Meeting（国際学会）
４．発表年 2020年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Yoshida Group web-page/Research Topics
https://sites.google.com/view/yoshida-group/research?authuser=0

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	山口　毅 (Yamaguchi Tsuyoshi) (80345917)	名古屋大学・工学研究科・助教 (13901)	

６．研究組織（つづき）

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	中野　晴之 (Nakano Haruyuki) (90251363)	九州大学・理学研究院・教授 (17102)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関