

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：平成 20～平成 21
 課題番号：20750004
 研究課題名 (和文) プロトン結合電子移動反応の実時間解析：量子キュムラント動力学法
 研究課題名 (英文) Real-time analyses of proton-coupled electron transfer reactions:
 Quantal cumulant dynamics
 研究代表者 重田 育照 (SHIGETA YASUTERU)
 兵庫県立大学・大学院生命理学研究科・准教授
 研究者番号：80376483

研究成果の概要 (和文)：本研究の目的は、プロトン移動反応と結合した電子移動反応(PCET)の実時間解析である。その目的のため、近年申請者が提案している新規量子分子動力学理論(QCD法)を発展させ、その応用計算としてQM/MM法を用いた(非)プロトン溶媒下でのピレン-デオキシウリジンの分子内電荷移動におけるプロトンの運動の役割の解明を行った。プロトン溶媒中では、溶質と溶媒の間の水素結合による寄与が電子移動を活性化する原因と成る事が明らかとなった。また、QCD法の適用範囲を広げるため、理論の更なる深化とそのプログラム開発を行った。DNA塩基対間の水素移動反応における量子効果の役割を明らかにした。さらに、生体内で起こる電子結合プロトン移動反応の理論解析を通じ、タンパク質環境場が複数のプロトン化状態のエネルギーを拮抗させる事により、効率的にプロトン輸送を行える様になっているメカニズムを提案した。

研究成果の概要 (英文)：The aim of the proposal is a real-time analysis of proton-coupled electron and electron-coupled proton transfer reactions. We develop a novel quantum dynamics method based on Heisenberg' equation of the motion, which is referred as QCD method, and QM/MM molecular dynamics methods. (1) We perform QM/MM molecular dynamics simulation of pyrene-deoxyuridine in protonic and non-protonic solvent environment. Solvent molecules, which are hydrogen-bonded to a solute molecule, enhance the electron transfer reaction activity. Moreover, another solvent molecule assist to form a bridged structure of pyrene and deoxyuridine groups that results in the enhancement of the electron transfer. (2) In order to enlarge the applicability of the QCD method, we develop the distribution function based method and the techniques for the calculation of quantum correlation functions. We applied it to investigate quantum isotope effects on the proton transfer reactions in a guanine-cytosine base pair. (3) We also performed the first principle analysis of electron-coupled proton transfer reaction in protein environment and found that multiple protonic states play a key role in proton transport process across membrane proteins.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 20 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
平成 21 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：基礎化学

科研費の分科・細目：物理化学

キーワード：①量子動力学、②電子移動、③水素移動、④集団運動、⑤PCET

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

プロトン移動反応と結合した電子移動(PCET反応)は、生体内のエネルギー変換機構として非常に重要な現象である。例えば、シトクロム *c* のヘムからシトクロム *c* 酸化酵素のアクティブサイト Cu_A への電子供給は、タンパクの骨格ばかりでなく水素結合鎖を介することで起こるものと考えられている。他にも、酸化反応の余剰エネルギーを利用するプロトンポンプや、アクティブサイトで酵素反応なども何らかの形で電子状態変化とプロトン移動が関与している。現在、生体系に限らず様々な PCET 反応を起こす系が提案され、実験・理論共に盛んに研究されている。これまで理論的には、主に Marcus 理論を用いた静的な解析が進められている。しかし、どの様にプロトンの運動と電子の運動が連鎖しているのかは系に依存し、統一メカニズムは確立されていない。

プロトンはその軽さ故に量子効果が最も効く原子であり、最も同位体の質量比が大きな原子でもある。同位体効果は核の量子効果、つまり「粒子性と波動性」の2重性を適切に取り扱うことで理解される。申請者は、電子状態解析に対して用いられている分子軌道法を原子核に拡張する方法を世界に先駆けて発表し、水や水素分子などの水素を含む系の振動状態を、ポテンシャルエネルギーを描画することなしに計算する方法を確立してきた。現在では、他のグループもこの手法を用いて様々な系に適応しており、理論化学の分野の中でも発展途上のテーマの一つである。特に Hammes-Schiffer らは PCET に対して本手法を適用し、電子移動反応速度定数などの計算を行っているが、得られた情報を経験的に補正することで反応速度定数を見積もるなど、定量的な理論とは言えない。つまり、この手法は分子振動状態の記述など、定常状態であるような静的な現象に対して有効であるものの、非定常で動的な現象に適用することは計算コストの問題で極めて困難であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、プロトン移動反応と結合した電子移動(PCET)反応の実時間解析である。その目的のため、近年申請者が提案している新規量子分子動力学理論(QCD法)を発展させ、その応用計算として(非)プロトン溶媒下でのピレン-デオキシウリジンの分子内電荷移動におけるプロトンの運動の役割の解明を目指す。また、電子結合プロトン移動反応の理論解析も行う。

3. 研究の方法

電子移動は分子内運動からの寄与、すな

わちフランクコンドン因子も大きな役割を果たす。通常、フランクコンドン因子は分子運動に関する相関関数から計算される。今、この物質とメタノールとの相互作用は水素結合であり、水素の量子効果と電子移動が結合した系となっている。量子過程は通常分子動力学法では追跡できず、量子効果を含むダイナミクスが必要である。本研究では、溶媒中で溶質と相互作用する水素のダイナミクスを解析することで、溶液内 PCET 反応の基本原理を抽出し、その反応制御を実現する。本研究で発展した QCD 法は多次元の量子効果の解析に有効であると共に、着目する水素だけでなく他の振動の自由度も量子的に取り扱うことができるため、単一分子には見られない複合的な量子効果の発現が期待される。

本研究では特に、(1) 電子移動係数の精密計算法の確立しプロトン結合電子移動反応の解析を行う、(2) 量子動力学法の研究開発、(3) 電子結合プロトン移動反応の解析を行った。

4. 研究成果

(1) プロトン結合電子移動反応の理論解析

近年、ピレン RNA の電子移動の反応性を調べる研究として、Trifonov らによって、デオキシウリジン(dU)をピレン(py)で修飾したピレン修飾デオキシウリジン(py-dU)が合成され、メタノール溶媒中とアセトニトリル溶媒中において py 部分を光励起し、その後 py から dU への電子移動を測定する実験が行われた。Trifonov らによると、メタノール溶媒中においてのみ電子移動が起きやすい。メタノールのプロトンの dU へのカップリングが電子移動を活性化させるとの提案がなされているものの、メカニズムそのものについては実験では観察することは出来ない。そこで本研究では py-dU における電子移動がメタノール溶媒下で活性化される要因を QM/MM (RHF(3-21G)/MM3) 分子動力学法を用いて解析した。

メタノール溶媒中はアセトニトリル溶媒中に比べ、しばしば電子移動係数の電子成分の増大が見られる。メタノールとアセトニトリルとを比べると、メタノール分子が py-dU の O 原子に水素結合する事で電子移動係数の電子成分が増大し、さらにその時、py と dU の成す二面角が平面に近づくことも分かった。つまり、メタノール溶媒中ではメタノールの py-dU へのカップリングによって、二面角が平面に近づけられ、それが電子移動の活性化に大きく寄与していると考えられる。また、メタノール溶媒中での電子

移動活性化にはメターノール溶媒が py-dU へカップリングすることによって架橋となり、ドナー-アクセプター間の距離が短くなったことも要因の一つとして考えられる。以上の結果は、水素移動を介した電子移動係数の増大と、架橋構造を形成し py-dU 間距離を短くする事による電子移動係数の増大という2つの役割の相乗効果によるものと示唆される。今後は水素結合した水素の量子効果に関して研究して行く方針である。

(2)量子キュムラント動力学法の発展

分子はゼロ温度においても静止しておらず、零点振動をしている。これは最も基本的な量子力学的効果である。しかし、動的な現象を解析するために現在広く行われている古典分子動力学計算では、核の運動は古典力学を用いて記述しているため、核の量子効果については範疇外であり、分子内振動を適切に取り扱う事は出来ない。そこで、応募者は近似量子論である準量子キュムラント動力学法を提唱し、特に、分子内振動における量子効果の影響を解析してきた。例えば、電子状態計算で得られたポテンシャルを用いて分子振動スペクトルを算出した所、高精度振動状態計算と比較して絶対誤差 17cm^{-1} であり、分子の基準振動数を十分精度よく表せることが分かった。また、この手法はトンネル効果を取り扱う事が可能であり、核酸塩基対の水素結合の解析を行い、軽水素と重水素置換体の動力学安定性(量子動的同位体効果)を解析する方法論を確立した。この手法は現在の古典分子動力学計算に取って代わる可能性がある方法であり、応募者のオリジナルの理論である。今後は、あらゆる分子系の量子動力学計算を実行する為、この手法を汎用化して行く方針である。

(3)電子結合プロトン移動反応の理論解析

チトクロム酸化酵素は呼吸鎖の末端に位置する巨大な膜タンパク質である。その役割は、酸素還元反応の化学エネルギーを、プロトンをくみ上げる力学的エネルギーに変換する事であり、いわば天然の燃料電池駆動型分子機械であるといえる。そのメカニズムの全貌は実験的にも理論的にも明らかになっておらず実験・理論両面からの研究が精力的に進められている。応募者は、ウシ心筋チトクロム c 酸化酵素のプロトン輸送経路上で重要な複数のプロトン化状態を有する Asp91-His503 ペアを含むモデル系に対して第一原理計算に基づく理論解析を行った。

プロトン移動中間体であると考えられている、Asp-His ペアの中性状態 (Asp91-C^γOOH, His503-Im-N^{δ1}) と電荷分離状態 (Asp91-C^γOO⁻, His503-Im-N^{δ1}H⁺) とのエネルギー差は約 6

kcal/mol であるが、ペアの周りの水素結合環境を省く事でエネルギー差は約 50 kcal/mol まで上昇した。つまり、周囲のタンパク質環境が、エネルギー差を補償する為に必要かつ十分な水素結合ネットワークを構成することで内包水分子数を巧みに制御し、異なるプロトン化状態を均衡させているメカニズムを提案した。このメカニズムは、タンパク質内でのプロトン輸送経路では、プロトンを輸送するために必要なエネルギーが気相に比べ非常に小さい事を示すばかりでなく、複数のプロトン化状態間の構造ゆらぎがプロトン輸送機能に重要である事も示している。

(4)波及効果および展望

理論化学には電子状態理論、量子ダイナミクス、凝縮系の統計力学の3つの研究分野がある。これまではこれらの分野は独自に発展してきたが、本研究課題はこれら3つの分野を統合する手法の開発に主眼を置いており、今後の理論化学の発展において極めて重要な位置を占めると言える。つまり、この研究によって初めて強固な理論的基盤をもつ反応モデルの構築が可能となり、現実系の反応解析が実行出来るようになる。

今後はこの方法を基盤とした動力学法が主流となり、単純な軽原子の量子効果だけでなく、近年注目を集めている PCET 系の様な、電子と軽原子の運動が密接に結合する系での複合的量子効果の解明に繋がるものと思われる。また、構築された理論は将来的に、生体系の酵素反応に伴う水素移動・生体内光反応といった、複雑な生命現象を分子レベルで解明するために有用な手法の一つとなることが期待される。

特に、本研究の成果に対して、第58回日本化学会進歩賞、平成22年度文部科学大臣表彰若手科学者賞が授与され、国際学会の依頼講演を受けるなど、国内外において評価を受けている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計12件)

- ① H. Miyachi, T. Matsui, Y. Shigeta, K. Hirao, "Effects of Mercury (II) on Structural Properties, Electronic Structure and UV Absorption Spectra of Thymine-Mercury (II)-Thymine Nucleobase Pair Containing Duplex", *Physical Chemistry Chemical*

- Physics*, **12**, 909-917, (2010).
- ② Y. Shigeta, “Molecular Theory Including Quantum Effects and Thermal Fluctuations”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **82** (Award Accounts), 1323-1340, (2009).
- ③ T. Matsui, T. Sato, Y. Shigeta, K. Hirao, “Sequence-dependent Proton-transfer Reaction in Stacked GC Pair II: The Origin of Stabilities of Proton-transfer Products”, *Chemical Physics Letters*, **478**, 238-242, (2009).
- ④ T. Matsui, H. Miyachi, Y. Nakanishi, Y. Shigeta, Y. Kitagawa, M. Okumura, K. Hirao, “Theoretical Studies on Sulfur and Metal Cation (Cu(II), Ni(II), Pd(II), and Pt(II))-Containing Artificial DNA”, *Journal of Physical Chemistry B*, **113**, 12790-12795 (2009).
- ⑤ T. Matsui, T. Sato, Y. Shigeta, “Sequence Dependent Proton-transfer Reaction in Stacked GC Pair I: The Possibility of Proton-transfer Reactions”, *International Journal of Quantum Chemistry*, **109**, 2168-2177, (2009).
- ⑥ K. Kamiya, Y. Shigeta, A. Oshiyama, “Effects of Hydrogen-Bonding Environments on Protonation States around the Entrance of Proton Transfer Pathways in Cytochrome *c* Oxidase”, *AIP Conference Issue*, **1102**, 257-261 (2009).
- ⑦ Y. Shigeta, “Quantal Cumulant Dynamics for Dissipative Tunneling”, *AIP Conference Issue*, **963**, 1371-1374 (2007). Selected as “selected papers from ICNAAM 2007 and ICCMSE2007”, *AIP Conference Issue*, **1046**, 48-51, (2008).
- ⑧ T. Matsui, H. Miyachi, T. Sato, Y. Shigeta, K. Hirao, “Structural Origin of Copper Ion Containing Artificial DNA: A Density Functional Study”, *Journal of Physical Chemistry B*, **112**, 16960-16965, (2008).
- ⑨ Y.V. Pereverzev, A. Pereverzev, Y. Shigeta, O.V. Prezhdo, “Correlation Functions in Quantized Hamilton Dynamics and Quantal Cumulant Dynamics”, *Journal of Chemical Physics*, **129**, 144104 (7 pages), (2008).
- ⑩ Y. Shigeta, H. Miyachi, T. Matsui, K. Hirao, “Dynamic Quantum Isotope Effects on Multiple Proton Transfer Reactions”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **81**, 1230-1240, (2008).
- ⑪ Y. Shigeta, “Quantal Cumulant Dynamics III: A Quantum Confinement Under a Magnetic Field”, *Chemical Physics Letters*, **461**, 310-315, (2008).
- ⑫ Y. Shigeta, “Distribution Function in Quantal Cumulant Dynamics”, *Journal of Chemical Physics*, **128** (Communication), 161103 (4 pages), (2008).
- [学会発表] (計 13 件)
- ① Y. Shigeta, “Structural Stability of Artificial DNA: Theoretical Study”、第 4 回 ACCMS-VO 国際会議、Jan 17th 2010、東北大学。
- ② Y. Shigeta, “Energetics at an Entrance Part of Proton Transfer Pathway”, 3rd. *International Conference of Computational Science [INVITED]*, Bali, Oct 27th-28th 2009, Indonesia.
- ③ Y. Shigeta, “Electron Conduction of Metal Containing Artificial DNA”, *International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering 2009 [INVITED]*, Rhodes, Sep 29th-Oct. 4th 2009, Greece.

- ④ Y. Shigeta, “Energy Compensation Mechanism for Protonation States of a Asp-His Pair at Entrance of D pathway in Cytochrome *c* Oxidase”, *International Meeting of Metalloprotein Functions [INVITED]*, Hyogo, July 31st -Aug 1st, 2009, Japan.
- ⑤ 重田育照、神谷克政、「金属蛋白質の触媒反応の理論解析」、第47回生物物理学年会(依頼講演)、Oct. 31st 2009、徳島文理大学・アスティとくしま。
- ⑥ 重田育照、宮地秀明「Side-on 型配位遷移金属錯体の反応解析」、第104回触媒討論会(特別講演)、Sep. 29th 2009、宮崎大学。
- ⑦ 重田育照、「量子ゆらぎと熱ゆらぎの動的分子理論」、第89回日本化学会年会(日本化学会進歩賞受賞講演)、Mar. 27th 2009、日本大学船橋キャンパス。
- ⑧ 神谷克政、重田育照、「蛋白質の立体構造・電子状態・生物機能の間の相関関係の研究」、第64回日本物理学会年次大会、Mar. 28th 2009、立教大学。
- ⑨ Y. Shigeta, “Structural Stability of Artificial DNA: Theoretical Study”, 第3回 ACCMS-VO 国際会議、Feb. 17th 2009、東北大学。
- ⑩ T. Matsui, “金属イオンを含む人工DNAの理論的研究”, 第2回分子科学討論会、Sep. 24th 2008、福岡サンパレス。
- ⑪ Y. Shigeta, “Quantum Dynamics in Terms of Cumulant”, *Theory and Application in Computational Chemistry 2008 [INVITED]*, Shanghai Sep. 22nd-27th 2008, China.
- ⑫ Y. Shigeta, “Quantum Mechanics in Terms of Cumulant”, *13th Quantum Systems in Chemistry and Physics [INVITED]*,

Lansing July 6th-12th 2008, USA.

- ⑬ 重田育照、「キュミュラントによる量子動力学」、第11回理論化学討論会、May 22nd 2008、慶応大学。

[図書] (計 2 件)

1. Y. Shigeta, H. Miyachi, T. Matsui, N. Yokoyama, K. Hirao, “Quantum Theory in Terms of Cumulant Variables”, *Advances in the Theory of Atomic and Molecular Systems, Conceptual and Computational Advances in Quantum Chemistry*, Ed. P. Piecuch, J. Maruani, G. Delgado-Barrio, S. Wilson, Chap. **21**, 3-34, Springer, (2009).
2. S. Hirata, P.-D. Fan, T. Shiozaki, Y. Shigeta, “Single-reference Methods for Excited States in Molecules and Polymers”, Book chapter of “*Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics*” Ed. J. Leszczynski, Chap. **2**, 15-64, Springer Netherland, (2008).

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

http://www.sci.u-hyogo.ac.jp/life/GCOE/japanese/pico_intro/shigeta/Site/Home.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

重田育照 (SHIGETA YASUTERU)

兵庫県立大学・大学院生命理学研究科・准教授

研究者番号 : 80376483

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし