

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550022

研究課題名(和文)凝縮相励起状態ダイナミクスの新規な反応シミュレーション手法の開発

研究課題名(英文)Development of novel simulation methods for excited-state reaction dynamics in condensed phases

研究代表者

山本 武志(Yamamoto, Takeshi)

京都大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30397583

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：凝縮相の励起反応を調べる理論的方法としていわゆるQM/MM法があるが、実際の応用では2つの問題が生じる事が知られている。一つは電子状態理論の精度と計算コストの兼ね合いの問題であり、もう一つは統計サンプリングの問題である。本研究ではこの問題に対処するため以下の方法を研究した：(1)溶液などのMM環境の応答を動的平均場近似で扱う方法、(2)励起状態から基底状態に復帰する電子緩和のダイナミクスを出来るだけ少ない計算量で追跡するための近似的な方法、(3)溶液中の非断熱電子移動反応を反応系の構造と溶媒の静電場を集団座標に取って記述するQM/MM法の研究。

研究成果の概要(英文)：Excited state dynamics in condensed phases can be studied by QM/MM methods; however, there exist two major problems related to the accuracy of electronic structure theory and a sufficient sampling of system trajectories. In this study we investigated three methods for dealing with this problem: (1) Application of dynamical mean-field method to the solvent dynamics; (2) Approximate way to describe electronic relaxation from excited states based on chain-of-replicas methods; and (3) Efficient QM/MM method based on solute coordinate R and solvent potential V .

研究分野：理論化学

キーワード：溶液反応 自由エネルギー QM/MM 励起状態

1. 研究開始当初の背景

計算機性能の進歩と電子状態理論の発展に伴って、凝縮相反応を直接シミュレートする研究が可能になってきている。凝縮相中では非常に沢山の自由度が存在するため、反応系を量子化学で記述し、溶媒などを経験的なポテンシャル関数で記述する QM/MM 法がよく用いられる。QM/MM 法は励起状態反応にも適用可能であるが、その場合、2 つの大きな技術的問題が生じることが知られている。1 つ目の問題は、励起状態ダイナミクスの計算が基底状態に比べて非常に計算コストが高い点である。このため、より計算負荷の低い方法を使うのが一般的であるが、ポテンシャル面の信頼性の低さから、定性的に誤った結論に導くことがある(特に状態間交差や相対エネルギーが重要な場合)。2 つ目の問題は、凝縮相反応の場合、実験と対応する反応の描像を得るには、系の熱分布に対して統計平均を取らないといけない事である。例えば、溶液中の光励起反応の場合、励起後の反応ダイナミクスは溶媒の配置に依存する。しかし、溶媒の様々な配置について励起トラジェクトリーを計算すると、計算コストは溶媒配置の数だけ単純に増加する。このような問題から、凝縮相反応のシミュレーションではごく少数のトラジェクトリーで定性的な議論が行われることも多い。

2. 研究の目的

上記 2 つの問題に対して有効な方法論および関連する計算技術を開発することが本研究の目的である。上の背景で述べたように、凝縮相中の励起状態ダイナミクスを QM/MM 法で取り扱うには 2 つの問題点(電子状態理論の信頼性と統計サンプリングの問題)が存在する。そこで本研究では、必要な電子状態計算の回数を大幅に削減するための新規な QM/MM 計算手法を開発し、それを通じて信頼性の高い電子状態理論の使用を可能にすることを目的とする。また、得られた方法をベンチマーク系に適用し、参照結果と比較することで方法の妥当性を検証する。

3. 研究の方法

本研究ではこの問題に対処するため次の 3 つの方法を研究した: (1) 溶液などの MM 環境の応答を動的平均場近似で扱うことで、電子状態計算の回数を出来るだけ減らすための方法(反応系と環境のカップリングに対する時間依存ハートリー近似)。 (2) 励起状態から基底状態に復帰する電子緩和のダイナミクスを出来るだけ少ない計算量で追跡するための近似的方法。 (3) 溶液中の非断熱電子移動反応を反応系の構造と溶媒の静電場を集団座標に取って記述する QM/MM 法の研究。

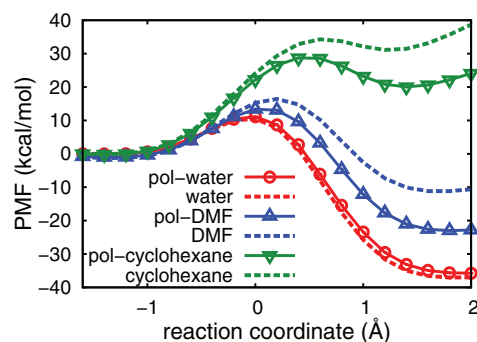
4. 研究成果

(1) MM 環境を動的平均場近似で扱う研究をま

ず行った。厳密な結果と比較しやすいよう、system-bath model を使い、反応系のダイナミクスを bath の時間依存平均場とカップルさせて動かすテストを行った。その結果、bath の時間発展が反応系に及ぼす影響(マイクロな摩擦に相当するもの)が妥当な結果を与えるよう、bath の時間発展に適切な修正を加える必要がある事などが分かった。現在、得られた結果を元にし、溶液中の励起緩和ダイナミクスを時間依存平均場近似で扱うテストを行っている。

(2) 溶液中の非断熱電子移動反応を QM/MM 法の枠内で効率的に扱う方法として、溶質の構造 R と溶媒の静電場 V を集団座標に取る RV-QM/MM 法を定式化し、そのプログラム開発を行った。この方法では電子移動反応の活性化エネルギーを直接遷移状態として求めることを目的にしているため、QM/MM 自由エネルギーの解析的微分(特に V に関するもの)を分子動力学法で効率的に求めることが重要になる。そのための効率的な評価法をプログラムとして実装するとともに、異なる表式の統計エラーについて比較検討した。得られた方法を用いて、溶質の構造変化を伴う溶液内電子移動反応の遷移状態を直接決定する計算を現在行っている。

(3) [電子分極の寄与を取り入れた QM/MM 自由エネルギーの計算法開発と応用]
溶媒やタンパク質などを記述する分子力場として、事前に計算された固定の部分電荷モデルが使われることが多い。このようなモデルは計算コストが少なく済む反面、静電的にヘテロな環境下(イオンの周りや表面・界面など)を扱う場合には、電子分極の効果を記述出来ないという制限から不十分な結果を与えることがある。ここでは、このような環境分子の電子分極の効果を QM/MM 自由エネルギー計算に取り込むための方法の開発と応用を行った。分極モデルとしては charge response kernel (CRK) モデルを使い、平均場近似の QM/MM 自由エネルギー計算に CRK モデルを組み込むための変分的な定式化を行い、それに従ってプログラムを作成した。

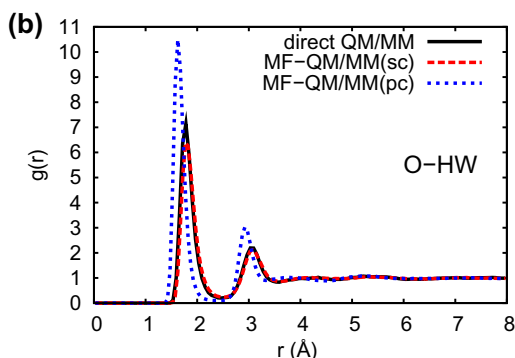


得られた方法を水中や様々な有機溶媒中の化学反応に適用し、溶媒の電子分極を含める場合と含めない場合の比較を行った。その結果、水中やメタノール中の反応では電子分極

の効果を含まなくても従来の分子力場で十分正確に自由エネルギープロファイルが計算出来ることに対し、より低い誘電率を持つ有機溶媒（アセトンやシクロヘキサンなど）では従来の力場を用いると相当に大きなエラーを生じることが分かった。これは、従来の力場が一様なバルク液体の物性に基いてパラメタ化されているためであり、従来の力場の本質的な限界と言える。電子分極を取り入れた QM/MM 自由エネルギー計算では、得られた結果は従来の非分極力場を使う計算に比べて実験との一致が系統的に改善される事が分かった。

(4) [部分電荷演算子に電荷分布の広がり効果を近似的に入れる方法の開発]

溶液内反応の QM/MM 計算や積分方程式理論による計算では、溶質と溶媒の静電相互作用を部分電荷演算子で記述するのが便利である。

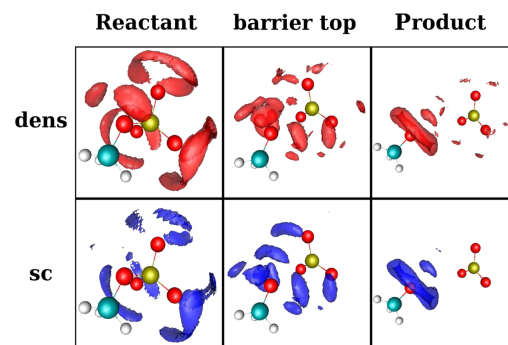


部分電荷演算子はこれまで様々な理論で利用され成功を収めてきたが、一方で分極の強いイオン系や電子的異方性の強い原子（ローンペアを持つ窒素など）を含む系では、計算の収束に度々問題が出る事が知られていた。この問題は溶質が周囲に作る静電場を最小二乗フィットに基づく部分電荷で近似していることに由来している。この難点を軽減するため、ここでは溶質の電荷分布の広がりを取り込むための新しい演算子の形を考案し、その有用性を様々な系でテストした。具体的には、スレーター型の電荷分布を部分電荷演算子に与え、含まれるパラメタを最小二乗フィットで同時に決定するようにした。この結果、従来の演算子では取り扱いが困難だった系（水酸基イオンなど）でも問題なく計算が収束するようになるとともに、このような演算子を使わない直接的な QM/MM 計算とも非常に良い一致が見られた。このことから、従来の部分電荷演算子の簡便さを損なうことなく、連続な電子分布を近似的に良く再現出来る QM/MM 相互作用演算子を作ることが可能であることが分かった。

(5) [連続な溶質電荷分布を用いる平均場 QM/MM 自由エネルギー法の開発と応用]

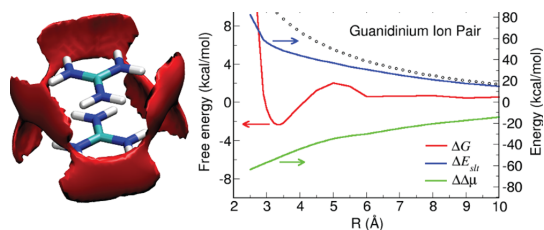
上に述べたように、これまでの QM/MM 自由エネルギー計算では溶質・溶媒間の静電相互作用を表すために部分電荷演算子を用いてい

た。これはプログラムを簡便にする一方、短距離の静電相互作用を過大評価する欠点があった。この欠点は、電荷広がり効果を組み込んだ演算子（上記）を用いて近似的に対処出来るが、ここでは近似なしで溶質電荷分布を直接扱うための方法論の開発とプログラム開発を行った。この結果、従来の部分電荷演算子では収束が難しかった不安定な分子を含む系などがきちんと収束するようになるとともに、結果も実験と良く一致するようになった。さらに、多価イオンを含む系をより安定に扱えるよう、連続な電荷分布を含む全系をエワルド法で周期的に扱えるようにした。またグリッドを導入することで計算コストを抑える工夫を行った。これらの結果、多価イオンを含むリン酸加水分解反応を非常に安定に取り扱えるようになった。



(6) [QM/MM および 3D-RISM 法を用いた同符号イオン実効引力相互作用の解析]

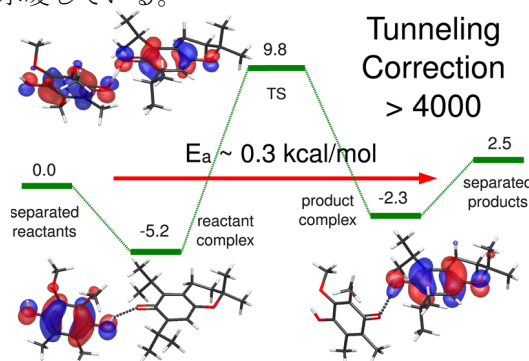
これまでに開発した QM/MM 自由エネルギー法の応用として、溶液中の同符号分子イオン間に働く実効相互作用の解析を行った。気相中の同符号イオンペアは一般に反発的な相互作用を持つ。一方、溶液中やタンパク質中では周囲の分子の静電相互作用によって、同符号イオン間に実効的な引力相互作用が働くことがある。特に、タンパク複合体の接合面などにある荷電したアルギニン側鎖の間にこのような同符号イオン間の実効引力が働いていることが最近のデータベース解析から示唆されており、複合体の構造安定化に寄与していると考えられている。ここではその性質を調べるため、アルギニン側鎖を含む様々な分子イオンペアについて、水中の会合自由エネルギープロファイルを QM/MM 法で計



算した。また、結果を 3D-RISM-SCF 法や PCM/SMD 法と比較した。その結果、実際に Gdm イオン（アルギニンのヘッドグループ）が水中で安定なペアを形成しうることや、それがイオン間の静電反発や電荷分布、水由来の間

接的な引力相互作用の微妙なバランスの上に成り立っていることが分かった（例えば、アンモニウムイオンは水中でペアを生成出来ないなど）。またアミノ酸側鎖のモデルとして水中のトリペプチドを調べた。その結果、荷電した Lys-Ala-Lys は反発的な実効相互作用を示し、開いた構造を取るのに比べ、Arg-Ala-Arg は実効的な引力相互作用を示し、閉じた構造を取ることが分かった。この際の安定化エネルギーは約 6 kcal であり、熱エネルギーと比べてもかなり大きい。このことは、タンパク複合体の接合面で部分的に水に露出したアルギニンペアが安定なペアを形成し、複合体の構造安定化に寄与しているという実験的な推測を支持している。

(7) [ユビキノールとビタミン E の抗酸化反応におけるトンネリング効果の役割の研究] 生体膜では様々な抗酸化物質が酸素ラジカルなどによる酸化ダメージを防ぐために働いている。特にビタミン E とユビキノールは脂溶性の抗酸化物質のうちで最も重要なものであり、過酸化ラジカルの捕捉やビタミン E ラジカルの再生反応で協同的に働いている。この研究では、後者のビタミン E ラジカルのユビキノールによる再生反応を理論的に調べ、量子力学的なトンネリング効果が致命的に重要な役割を担っていることを示した。具体的には、水素のトンネリング効果によって反応が 4000 倍以上も加速されていることや、プロトン共役電子移動と呼ばれるメカニズムを持つために反応のポテンシャルバリアが非常に薄くなっていること（よってトンネリングが起りやすくなっていること）などを示した。また、これまで理論的に研究されてきた一連の抗酸化反応のデータを系統的に解析し、反応熱がゼロに近い抗酸化反応では一般に非常にトンネリング効果が大きい傾向があることを示した。これは生体膜中の脂質ラジカルの修復でも量子力学的なトンネリングが重要な役割を担っていることを示唆している。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

① Taichi Inagaki, Shinji Aono, Hiroshi

Nakano, Takeshi Yamamoto*,

“Like-Charge Attraction of Molecular Cations in Water: Subtle Balance between Interionic Interactions and Ionic Solvation Effect”, *The Journal of Physical Chemistry B* 118(20), pp 5499-5508 (2014)、査読有、DOI:10.1021/jp501212y

② Taichi Inagaki, Takeshi Yamamoto*, “Critical Role of Deep Hydrogen Tunneling to Accelerate the Antioxidant Reaction of Ubiquinol and Vitamin E”, *The Journal of Physical Chemistry B* 118(4), pp 937-950 (2014)、査読有 DOI: 10.1021/jp410263f

③ Hiroshi Nakano and Takeshi Yamamoto*, “Accurate and efficient treatment of continuous solute charge density in the mean-field QM/MM free energy calculation”, *Journal of Chemical Theory and Computation* 9(1), pp 188-203 (2013)、査読有 DOI: 10.1021/ct300831t

④ Hiroshi Nakano, Takeshi Yamamoto*, “Including charge penetration effects into the ESP derived partial charge operator”, *Chemical Physics Letters* 546, 80-85 (2012)、査読有、DOI:10.1016/j.cplett.2012.07.046

⑤ Hiroshi Nakano, Takeshi Yamamoto*, “Variational calculation of quantum mechanical/molecular mechanical free energy with electronic polarization of solvent”, *The Journal of Chemical Physics* 136(13), 134107, (2012)、査読有、DOI:10.1063/1.3699234

[学会発表] (計 7 件)

① Takeshi Yamamoto, Ryohei Kirihara, Taichi Inagaki, Hirofumi Sato, Supramolecular binding thermodynamics of a gear-shaped nanocube, CSW: Computational Science Workshop 2014, August 20-22, 2014, AIST, Epocal Tsukuba

② 稲垣泰一、山本武志、「トンネル効果と反応物錯体形成が引き起こす抗酸化反応の活性化：ユビキノール・ビタミン E 間の水素移動反応」、第 7 回分子科学討論会 2013 京都、2013 年 9 月 24 日-2013 年 9 月 27 日、京都市、京都テルサ

③ 中農浩史、山本武志、「電荷密度を用いた

平均場 QM/MM 自由エネルギー計算」、第 16 回理論化学討論会 2013 福岡、2013 年 5 月 15 日-2013 年 5 月 17 日、福岡市、健康づくりサポートセンター

④ 山本武志、中農浩史「MF-QM/MM 法による化学反応の自由エネルギー計算と溶液・酵素反応への応用」、第 6 回分子科学討論会 2012 東京、2012 年 9 月 18 日-2012 年 9 月 21 日、東京大学

⑤ 中農浩史、山本武志「QM/MM 計算における波動関数の統計揺らぎの効果と平均場近似の妥当性の検証」、第 6 回分子科学討論会 2012 東京、2012 年 9 月 18 日-2012 年 9 月 21 日、東京大学

⑥ 稲垣泰一、山本武志、「溶液内水素移動反応のトンネリング効果：ユビキノール・ビタミン E の抗酸化反応」、第 6 回分子科学討論会 2012 東京、2012 年 9 月 18 日-2012 年 9 月 21 日、東京大学

⑦ 中農浩史、山本武志、「平均場 QM/MM 法による溶液・酵素反応の自由エネルギー計算」、溶液化学シンポジウム、2012 年 11 月 12 日-2012 年 11 月 14 日、早稲田大学

6. 研究組織

研究代表者

山本 武志 (YAMAMOTO, Takeshi)
京都大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号：30397583