

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550021

研究課題名(和文)自由エネルギー面上における酵素反応メカニズムの新しい解析手法の開発

研究課題名(英文)Novel approach to obtain enzymatic reaction mechanisms on the free energy surface

研究代表者

麻田 俊雄 (ASADA, Toshio)

大阪府立大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10285314

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：化学反応のほとんどは溶液内や生体内反応などの分子凝縮系で実現する。分子凝縮系で起こる化学反応を理論的に解明することができれば、我々の生活を豊かにする物質を理論的に設計することが可能になる。本研究では、これを実現するための着実な発展を可能にするため、基礎理論から高速に分子間の相互作用を予測し、信頼性の高い凝縮系中の化学反応経路を自動的に最適化する方法を開発することに成功した。さらに、これらを近年の並列計算機プログラムとして実装することに成功した。今後の機能性物質の開発や理論の発展に大きく寄与する成果である。

研究成果の概要(英文)：Most of the reactions can be observed in the molecular assembly such as liquid or biological systems. In order to design new functional molecules, the theoretical investigations are necessary to explore hidden inter-molecular interactions. In this research, new theoretical approaches and a computational program have been developed. Reasonable charge polarization of the molecules can be evaluated very quickly compared to the expensive quantum mechanical calculation. Using our techniques, the optimized reaction path in the molecular assemble can be obtained, and the impressive future development of the functional molecular design are provided.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎科学・物理化学

キーワード：分子動力学法 自由エネルギー勾配法 反応経路最適化 QM/MM法 凝縮系 化学反応メカニズム 応答核 自由エネルギー

1. 研究開始当初の背景

(1) 分子動力学(MD)シミュレーションを行えば、実験的に測定が困難な酵素と基質の間の相互作用や結合自由エネルギーの大きさを得ることができるため、基質特異性に関する研究や活性に重要な役割を果たすアミノ酸残基を分子レベルから特定するための理想的なツールとして利用することができる。

(2) MDシミュレーションを活用する自由エネルギーグラジエント(FEG)法と反応経路を最適化する Nudged Elastic Band(NEB)法を結合すると自由エネルギー面上の最適化された反応経路を得ることができ、実在系を高い信頼性で取り扱うための有用な手法になりうる。しかしながら、Quantum Mechanical / Molecular Mechanical (QM/MM)で FEG を得るためには長時間の計算を要することや、最適化だけでは少しの障壁も乗り越えることができず、局所反応経路にトラップされる問題が存在した。

2. 研究の目的

(1) QM/MM 計算を用いて、NEB 法で必要となる反応経路を与える中間構造に対して FEG を並列処理で同時に計算することにより、繰り返し計算に要する時間の短縮化を実現し、信頼性の高い平均力を得て反応経路最適化の収束性と効率を上げることを通して、複雑系における反応経路自動最適化に発展させることが第一の目的である。

(2) FEG-NEB 法から得られる反応経路は経路の初期値に依存する局所安定経路である可能性が考えられる。そこで、このようなトラップから抜け出すことができる動的揺らぎを中間構造に与えるため、自由エネルギー面上の拡張分子動力学(MD)シミュレーションを開発し、適切な反応経路を得るようにすることが第二の目的である。

3. 研究の方法

(1) プログラムの並列化は反応経路の中間構造の QM 座標を固定したままで、MM 領域のアンサンブルを生成する点に着目し、各中間構造を並列計算機に分配することで、計算処理を高度に独立化させることで実現する。最適化は全中間構造の平均力が得られたのちにデータ通信により隣接する構造に進むことがないように最適化を繰り返し行うことで実現する。

(2) QM 計算を行って得られる MM 領域の原子からかかる力を良好に再現することができる Charge Response Kernel(CRK)法を実装し、それにより QM 計算の精度をできるだけ保持した平均力を力場レベルのコストで実現する簡便法をプログラムに組み込み、MM 領域の幅広いアンサンブル生成を可能にする。自由エネルギー面上の拡張 MD シミュレーション

は、収束した平均力を用いて拡張ハミルトニアンを構築することで実現する。CRK を用いた高速化はこの中で不可欠であると考えている。

4. 研究成果

(1) QM/MM 法を用いた凝縮系中の反応経路最適化法の開発

FEG 法と NEB 法を並列処理が可能な形でプログラムに組み込むことに成功した。NEB 法では反応物と生成物の構造をつなぐ反応経路にそって中間構造を生成し、それぞれの構造を等間隔に保ちながら MD 計算を実行し QM 領域にかかる平均力を用いて各中間構造を最適化することで、自由エネルギー面上の反応経路を得ることができる。プログラムが完成したことで、生体分子や溶液内反応の反応経路が自由エネルギー面上で最適化できる。これは触媒反応、電解液中の反応、さらに生体分子内反応の経路と自由エネルギー障壁の理論的解析が幅広く可能になったことを意味する。

まず、小さな分子であるグリシンの異性化反応に適用し、異性化反応経路の最適化と自由エネルギー障壁の計算を行い、反応障壁は用いる分子間ポテンシャル関数の近似レベルに大きく依存することを明らかにした。(図 1)

具体的には、HF/6-31+G(d)レベルの計算ではプロトンが中性構造から活性化障壁 12.6kcal/mol を越えて両性イオンに変化することで自由エネルギー的に安定化する結果が得られたのに対し、MP2/6-31+G(d)レベルではわずかに 1.8kcal/mol の障壁しかないことを明らかにした。一方、逆反応の活性化自由エネルギーはそれぞれ 13.9kcal/mol および 14.1kcal/mol と従来の結果に近い値となった。電子相関は定量的な結果を得るためには重要な役割を果たしている。

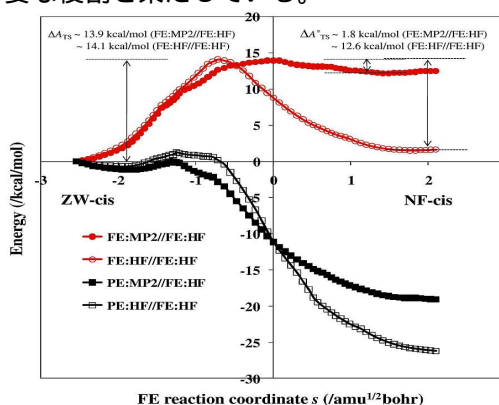


図 1 FEG-NEB 法を用いた水中のグリシンの異性化反応の自由エネルギープロファイル

(2) リチウムイオン電解液であるプロピレンカーボネイト(PC)分子の分解反応

リチウムイオン電池の電解液として用いられている PC 分子は電池の充放電サイクルの中で分解することが知られ電池の劣化の一因となることが報告されている。FEG-NEB

計算の結果、PC 電解液中における分解反応では遷移状態のエネルギーである反応障壁が 11.6kcal/mol となり、真空中における反応障壁の高さ 15.3kcal/mol と比較すると大きな低下がみられた。(図 2) この分解反応は充放電特性の劣化を引き起こす。分子論的な解析の結果、反応物と比較して遷移状態の構造では PC 分子の双極子モーメントが大きくなり、大きな誘電率をもつ PC 電解液によって反応物や生成物と比較して相対的に安定化することから自由エネルギーが低くなったことが原因であると結論した。そこで、このような劣化を引き起こしにくい置換基の導入を検討し、新規の分子を提案することに成功した。

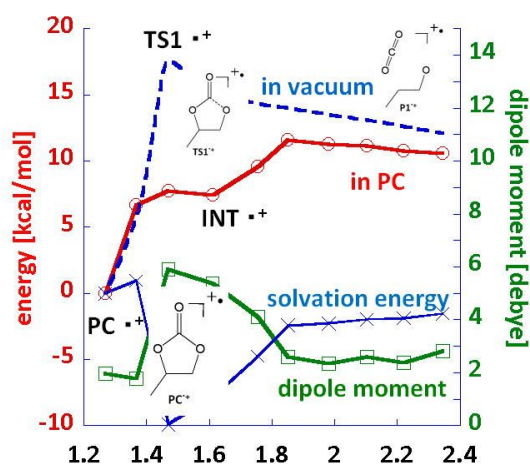


図 2 FEG-NEB 法を用いて得られた PC 分子の電解液中における分解反応の自由エネルギープロファイル

(3) 自由エネルギー面上の拡張分子動力学法の開発とジアラニンの異性化反応への適用

FEG を用いて仮想質量を導入することで、拡張系の MD シミュレーションが開発できる。エネルギーを自由エネルギーに置き換えることで、このシミュレーションの手法は容易にプログラムに実装することができた。そこで、アラニンジペプチド分子の異性化反応の位相空間の探索に適用し構造変化を追跡した。この分子についての位相空間における自由エネルギー面はすでに、理論計算から提案されている。拡張 MD シミュレーションが探索した構造は従来の自由エネルギー面の安定配置付近を中心に発生することが明らかとなった。仮想温度パラメータを変更することで、自由エネルギー面の障壁を越えることが可能であり、多自由度系の自由エネルギー面安定構造の探索に有力であることを示している。しかしながら、この方法を用いて自由エネルギー面の状態を網羅するためには、FEG 計算に必要となるコストを大幅に減らすかもしくは、計算機の性能を向上させる必要がある。そこで、次項目である拡張 Response Kernel 法の開発を行った。

(4) 拡張 Response Kernel 法の開発 化学反応系を取り扱うことができる

QM/MM 法を用いた FEG 計算では、QM 領域を固定して MM 領域のみのアンサンブルを MD 計算で発生し、QM 領域にかかる平均力を算出しなければならない。QM 領域を固定していたとしても、MM 領域の分子が変位すると QM 領域の分極を引き起こすため、QM 計算が必要になる。そこで、電位に対する分極をあらかじめ算出しておく応答関数 (Response Kernel) 法を用いた。すでに知られている電荷のみでは QM 領域と MM 領域の間の相互作用エネルギーを正しくみつめることができないため、新たに、原子の分極効果を取り入れた方法について定式化することに成功した。原子分極と分子分極の双方を取り入れることで、線形近似ではあるが相互作用エネルギーと QM 領域にかかる力の双方をより高い信頼性で評価することができるようになった。(図 3) QM 領域の FEG を得るための MD シミュレーションにおいて、一度だけ Response Kernel を作成することで、その後の QM 計算の回数を劇的に減らして良好な平均力を得ることに成功した。

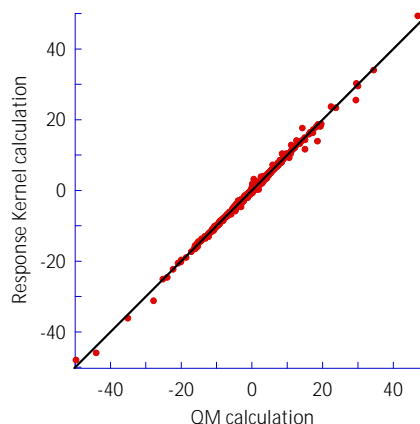


図 3 MM 領域から PC 分子にかかる QM 計算で得られた力と Response Kernel から得られる力の比較(単位 kcal/molÅ)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

T.Asada, T.Okajima, S.Koseki, Theoretical Investigation of the Reaction Mechanism of $\text{ClONO}_2 + \text{HCl} + \text{HNO}_3 + \text{Cl}_2$ on $(\text{H}_2\text{O})_n$ ($n = 0-3$) Cluster, *J.Phys.Chem.A*, 査読有, 117, 2013, 7928-7938.

DOI: 10.1021/jp406175j

S.Koseki, N.Kamata, T.Asada, S.Yagi, H.Nakazumi, T.Matsushita, Spin-Orbit Coupling Analyses of the Geometrical Effects on Phosphorescence in $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ and Its Derivatives, *J.Phys.Chem.C*, 査読有, 117, 2013, 5314-5327.

DOI: 10.1021/jp312032s

T.Asada, K.Ohta, T.Matsushita and S.Koseki, QM/MM investigation on the degradation mechanism of the electron transporting layer, *Theo.Chem.Acc.*, 査読有, 130, 2011, 439-448.

DOI: 10.1007/s00214-011-1020-y

N.Takenaka, Y.Kitamura, Y.Koyano, T.Asada, and M.Nagaoka, Reaction path optimization and vibrational frequency analysis via ab initio QM/MM free energy gradient (FEG) method: Application to Isomerization Process of Glycine in Aqueous Solution, *Theo.Chem.Acc.*, 査読有, 130, 2011, 215-226.

DOI: 10.1007/s00214-011-0962-4

K.Yamada, Y.Koyano, T.Okamoto, T.Asada, N.Koga, and M.Nagaoka, Toward a New Approach for Determination of Solute's Charge Distribution to Analyze Interatomic Electrostatic Interactions in QM/MM Simulations, *J.Comp.Chem.*, 査読有, 32, 2011, 3092-3104.

DOI: 10.1002/jcc.21893

T.Okamoto, K.Yamada, Y.Koyano, T.Asada, N.Koga, M.Nagaoka, A Minimal Implementation of the AMBER-GAUSSIAN Interface for Ab Initio QM/MM-MD Simulation, *J.Comp.Chem.*, 査読有, 32, 2011, 932-942.

DOI: 10.1002/jcc.21678

T.Asada, S.Koseki and M.Nagaoka, Ab initio electron correlation studies of the intracuster reaction $\text{NO}^+(\text{H}_2\text{O})_n \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+(\text{H}_2\text{O})_{n-2}(\text{HONO})$ at $n=4$ and 5, *Phys.Chem.Chem.Phys.*, 査読有, 13, 2011, 1590-1596.

DOI: 10.1039/C0CP01077D

〔学会発表〕(計27件)

麻田俊雄, QM/MM法を用いた自由エネルギー安定構造の探索法、第7回分子科学討論会2013、2013年9月18日、京都テルサ、京都

T.Asada, Theoretical Study of Charge Transfer Process in Condensed Matter, The 5th International Conference at the 2012 OCARINA Annual International Meeting(招待講演) 2013年3月4日、大阪市立大学、大阪

麻田俊雄, 自由エネルギー面上の反応経路の探索、第6回分子科学討論会2012、2012年9月18日、東京大学、東京

T.Asada, K.Sakurai, S.Koseki, Efficient Optimization algorithm of reaction pathway on free energy surface using QM/MM MD simulation, *Advances in Quantum Chemistry: Interfacing Electronic Structure with Dynamics*, 2012年6月20日、University of Minnesota、米国

T.Asada, K.Sakurai, M.Nagaoka, Computational Approach to the Optimization Method of the Reaction Pathway on the Free Energy Surface, *JST International Symposium on Multi-Scale Simulation of Condensed-phase Reacting System*, 2012年5月12日、名古屋大学、名古屋

麻田俊雄, ab initio QM/MM-MDシミュレーションを用いた自由エネルギー面上の反応経路最適化、CACフォーラム1泊研修会(招待講演) 2011年10月6日、リゾーピア熱海、静岡

麻田俊雄, 竹中規雄*4, 小谷野哲之*4, 長岡正隆, 小関史朗, Charge Response Kernelを用いたab initio QM/MMMD法による自由エネルギー最適化の理論的研究、第5回分子科学討論会2011 2011年9月21日、北海道大学、札幌

T.Asada, N.Takenaka, S.Koseki, M.Nagaoka, Theoretical investigation of inhibitor mechanism in trypsin-BPTI using ab initio QM/MM-MD simulation, *WATOC2011*, 2011年7月22日、Santiago de Compostela、スペイン

〔その他〕

ホームページ等

<http://fock.c.s.osakafu-u.ac.jp/~asada>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

麻田 俊雄 (ASADA, Toshio)

大阪府立大学・大学院理学系研究科・准教授

研究者番号：10285314