

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24540443

研究課題名(和文) 周囲の場の中の分子の状態の研究

研究課題名(英文) The research on the state of a molecule in a surrounding environment

研究代表者

横島 智 (Yokojima, Satoshi)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00532863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：分子が周囲の場の中に置かれた時の振る舞いを調べるための計算方法を模索し、アミロイドでは幅広い初期構造を生成させるプログラムにより様々な準安定構造が出来ることを、単一分子の円二色性分光についてはその理論構築によりg値の分布に関する過去の実験結果がアーティファクトによるものであることを示した。さらに、周囲の環境の静電的な効果をより正確に考慮した反応中心での計算を可能にするため、フラグメント分子軌道法のFM01(merged)法と多極子展開との組み合わせや、フラグメント分子軌道法におけるUHF法、UDFT法の導入などをおこなった。

研究成果の概要(英文)：The method to calculate physical quantities of a molecule in a surrounding field was developed. For amyloid beta, a program to generate a wide range of initial structures were developed and each of those initial structures produced different semi-stable structures. For a single molecule spectroscopy for circular dichroism, a theory was developed to calculate g-value and its distribution. We showed that a wide range of distribution of g-values in experiments is due to the artifact. In addition, in order to calculate the physical quantities at the reaction center with considering the accurate electrostatic potential from its surrounding environment, we developed the fragment molecular orbital method with the combination of FM01(merged) method and multipole expansion, and the fragment molecular orbital method with the UHF method and UDFT method.

研究分野：化学物理

キーワード：アミロイド 分子動力学 フラグメント分子軌道法 円二色性分光 単一分子分光 化学シフト

1. 研究開始当初の背景

(1) フォトクロミック分子は紫外・可視の光により分子の電子状態が変化し、そのために分子の光学的特性が変化する分子であり、分子デバイスとしての応用が期待されている。特に、異なる波長の光で2つの熱的に安定な構造異性体を行き来する分子ジアリールエテンは分子スイッチとしての役割が期待されているが、そのためには単分子で機能しなければならない。しかしながら、ポリマー中に埋め込まれた単分子ジアリールエテンの振る舞いは、バルクのそれとは異なり、何回か光を吸収したときに分子の状態が変わることが、すなわちメモリー効果を示していることが実験的に確認された[1]。この理由を解明するには、周囲の環境も考慮した上で、励起状態を含むポテンシャル面が反応にどのように影響するのかを知る必要がある。

(2) 光合成における光化学系 II の酸素発生中心における水の酸化分解反応の機構解明は、エネルギー問題を解決するための重要な鍵となる可能性を秘めている。おりしも、岡山大学の沈教授らにより光化学系 II の信頼性の高い X 線構造が示された[2]ことから、機構解明の機運が高まっていた。しかし、酸素発生中心近くの構造はヘテロであり、さらに光化学系 II は比較的柔らかい膜蛋白上の構造であることから揺らぎも大きいことが予想される。このような系を精度よく取り扱うためには、反応中心として大きな領域を考慮しなければならなくなってしまうという問題点があった。

(3) アルツハイマー病に関係するポリペプチドであるアミロイド は1分子では毒性を示さないが、何らかの理由で凝集してオリゴマーになると神経細胞死を引き起こす[3]。しかしながら、その凝集機構や毒性が出てくる理由についてはいまだ明らかではない。その凝集機構と毒性の原因を明らかにすることは、アルツハイマー病の解明への重要なステップになると考えられる。

2. 研究の目的

ある種の環境下にある分子が、分子単独の場合とは大きく異なる性質を示すような状

況に対し、その分子の周りの環境からの影響を充分に取り入れた計算を行えるようにすることで、その原因を明らかにすることを目標とし、そのような計算を実現するための手法を開発していく。

3. 研究の方法

(1)アミロイド の解析では、その1分子に対して大域的な構造の異なる初期構造を多数生成するためのプログラムを作成し、生成された各構造に対して分子動力学計算ソフト Gromacs[4]を使ってその構造の時間変化を追った。

(2)単一分子の解析については、比較できる実験データの制約もあることから、単一分子の円二色性分光における g 値の計算に目標を切り替え、そのための式を導出し、量子化学計算ソフト GAUSSIAN[5]の励起状態計算の結果と組み合わせることで、様々な場合の g 値の分布を計算した。

(3)特に光化学系 II を意識した方法開発として、フラグメント分子軌道法(FMO法)[6]において、UHF法による2次微分の計算法とUDFT法による基底、励起状態の計算法を量子化学計算ソフト GAMESS[7]に組み込む形でプログラム開発した。ここでフラグメント分子軌道法とは、系をフラグメントに分割し、あるフラグメントに対して他のフラグメントからの静電ポテンシャルの寄与を考慮しながら量子化学計算を行い、さらにフラグメントのペアなどの量子化学計算により静電ポテンシャル以外のフラグメント間の相互作用を考慮することで、系統的に精度を高める手法である。

(4)反応中心に関する計算法の一つとして、フラグメント分子軌道法の一つであるFMO1(merged)法を発展させ、従来開発してきた GAMESS によるフラグメント分子軌道計算の結果を用いて GAUSSIAN で化学シフトの計算を行わせてきたものに、A.J.Stone により開発された多重極子を使う GDMA2 プログラム[8]を組み合わせた。

4. 研究成果

(1)アミロイド においては、大域的に異な

る初期構造に対して、ほとんどの場合、初期構造に依存した準安定構造が生成されることが確認された。この試みはまだ計算途上にあるが、このような解析により、幅広い構造探索を行い、天然変性蛋白質であるアミロイドが、その構造やゆらぎに対して持つ傾向がどのようなものになるかを明らかにするとともに、その凝集機構を示していくことが、今後の課題である。

(2)単一分子の円二色性分光については、過去にg値の拡がりの度合いについて、2つの実験グループで主張に食い違いが見られた[9,10]ので、その点について解析した。ここで、g値とは、左円偏光と右円偏光の吸収の差をその平均で割ったもので与えられる。今回の我々の結果から、実験におけるg値の大きな拡がりはアーティファクトであると考えられることが示された。さらに、アーティファクトが何から生じるか、その要因を探るための解析手法を提案した。この研究をさらに進めていくことで、実験家と共同で単一分子の円二色性分光を実現し、分子の周囲の環境を、円二色性分光を通して見ることが今後の課題である。

(3)光化学系IIの酸素発生中心にはMnクラスターと呼ばれる4つのMnと1つのCaからなるクラスターが存在する。このMnクラスターには反応の進行に応じて、いくつかのスピン状態が出来ていると考えられている。この状態をまともに計算しようとする、多配置の計算が必要になり、計算量が非常に大きくなる。他方、UDFT法による反応中心の電子状態計算が比較的正しい結果を与えることが分かっており、この電子状態を計算する上で現実的な選択になると考えられる。しかしながら、GAMESSに実装されたフラグメント分子軌道法においては、UHF法やUDFT法が導入されていなかった。そこで、UHF法、UDFT法に対するフラグメント分子軌道法を開発した。今後は、開発された手法を用いて光化学系IIの酸素発生中心の電子状態を解析していきたい。

(4)これまで、核磁気共鳴の化学シフトの計算法として、フラグメント分子軌道法の一つであるFM01(merged)法を開発してきたが、化

学シフトを計算しようとしているいくつかのフラグメントを融合したフラグメントに対し、周囲のフラグメントからの静電ポテンシャルとしては、マリケン電荷を使うことにより誤差が大きくなる傾向がみられていた。これに対し、従来行ってきたマリケン電荷による静電ポテンシャルの近似をGDMA2の与える多極子の作る静電ポテンシャルに置き換えることで高い計算効率を保ちつつ、誤差を小さくすることに成功した。今後、この手法を化学シフトの計算はもちろんのこと、反応中心における電子状態の計算にも適用していきたいと考えている。

<引用文献>

- [1] T. Fukaminato, T. Umemoto, Y. Iwata, S. Yokojima, M. Yoneyama, S. Nakamura, and M. Irie, 'Photochromism of Diarylethene Single Molecules in Polymer Matrices', *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 5932-5938 (2007).
- [2] Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, and N. Kamiya, 'Crystal structure of oxygen-evolving photosystem II at a resolution of 1.9 Å', *Nature* **473**, 55-60 (2011).
- [3] S. Matsumura, et.al. 'Two Distinct Amyloid β -Protein (A β) Assembly Pathways Leading to Oligomers and Fibrils Identified by Combined Fluorescence Correlation Spectroscopy, Morphology, and Toxicity Analyses', *J. Biol. Chem.* **286**, 11555-11562 (2011).
- [4] B. Hess, C. Kutzner, D. van der Spoel, E. Lindahl, 'GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation', *J. Chem. Theory Comput.* **4**, 435-447 (2008).
- [5] M. J. Frisch, et. al. Gaussian 09, Revision C.01, Gaussian, Inc. Wallingford, CT, 2010.
- [6] D. G. Fedorov and K. Kitaura, 'Extending the Power of Quantum Chemistry to Large Systems with the Fragment Molecular Orbital Method', *J. Phys. Chem. A* **111**, 6904-6914 (2007).
- [7] M. W. Schmidt, et. al., 'General atomic and molecular electronic structure system', *J. Comput. Chem.* **14**, 1347-1363 (1993).
- [8] A. J. Stone, 'Distributed Multipole Analysis: Stability for Large Basis Sets', *J. Chem. Theory*

Comput. **1**, 1128-1132 (2005).

[9] Y. Tang, T. A. Cook, and A. E. Cohen, 'Limits on Fluorescence Detected Circular Dichroism of Single Helicene Molecules', *J. Phys. Chem. A* **113**, 6213-6216 (2009).

[10] M. D. Barnes, R. H. Paradise, E. Swain, D. Venkataraman, N. I. Hammer, 'Comment on "Limits on Fluorescence Detected Circular Dichroism of Single Helicene Molecules"', *J. Phys. Chem. A* **113**, 9757-9758 (2009).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

1. M. Wakabayashi, S. Yokojima, T. Fukaminato, H. Ohtani, and S. Nakamura, 'Anisotropic elliptical dichroism and influence of imperfection of circular polarization upon anisotropic circular dichroism', *J. Chem. Phys.* **142**, 154102 (16 pages) (2015). 査読有 doi:10.1063/1.4917174
2. M. Wakabayashi, S. Yokojima, T. Fukaminato, K.-I. Shiino, M. Irie, and S. Nakamura, 'Anisotropic Dissymmetry Factor, g : Theoretical Investigation on Single Molecule Chiroptical Spectroscopy', *J. Phys. Chem. A*, **118**, 5046-5057 (2014). 査読有 doi:10.1021/jp409559t
3. H. Nakata, D. G. Fedorov, S. Yokojima, K. Kitaura, S. Nakamura, 'Efficient vibrational analysis for unrestricted Hartree-Fock based on the fragment molecular orbital method', *Chem. Phys. Lett.*, **603**, 67-74 (2014). 査読有 doi:10.1016/j.cplett.2014.04028
4. H. Nakata, D. G. Fedorov, S. Yokojima, K. Kitaura, M. Sakurai, S. Nakamura, 'Unrestricted density functional theory based on the fragment molecular orbital method for the ground and excited state calculations of large systems', *J. Chem.*

Phys., **140**, 144101 (11 pages) (2014). 査読有 doi:10.1063/1.4870261

5. Q. Gao, S. Yokojima, D. G. Fedorov, K. Kitaura, M. Sakurai, S. Nakamura, 'Octahedral point-charge model and its application to fragment molecular orbital calculations of chemical shifts', *Chem. Phys. Lett.*, **593**, 165-173 (2014). 査読有 doi:10.1016/j.cplett.2014.01.001

〔学会発表〕(計8件)

1. 横島智、「アミロイドの構造探索」, 日本化学会第95春季年会、2015年3月26日、日本大学理工学部船橋キャンパス / 薬学部
2. 横島智、「アミロイドの構造探索IV」, 日本物理学会第70回年次大会、2015年3月21日、早稲田大学早稲田キャンパス
3. 横島智、「アミロイドの構造探索II」, 第52回日本生物物理学会年会、2014年9月25日、札幌コンベンションセンター
4. 横島智、「アミロイドの構造探索」, 第8回分子科学討論会、2014年9月21日、広島大学東広島キャンパス
5. 横島智、「アミロイドの構造探索III」, 日本物理学会第69回年次大会、2014年3月29日、東海大学湘南キャンパス
6. 横島智、「アミロイドの構造探索」, 第51回日本生物物理学会年会、2013年10月29日、国立京都国際会館
7. 横島智、「アミロイドの構造探索II」, 日本物理学会2013年秋季大会、2013年10月29日、徳島大学常三島キャンパス
8. 横島智、「アミロイドの構造探索」, 日本物理学会第68回年次大会、2013年3月29日、広島大学東広島キャンパス

〔図書〕(計0件)

〔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

6．研究組織

(1)研究代表者

横島 智 (Yokojima Satoshi)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00532863