

平成 22 年 5 月 17 日現在

研究種目： 特定領域研究

研究期間： 2006～2009

課題番号： 18066012

研究課題名（和文）

溶液内反応の QM/MM-MC および MD シミュレーション

研究課題名（英文）

QM/MM-MC and QM/MM-MD simulations for reactions in solution

研究代表者

相田 美砂子 (AIDA MISAKO)

広島大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号： 90175159

研究成果の概要（和文）：

化学反応の進行には、溶媒分子が直接かかわり重要な役割を果たすことが多い。多くの有機化学反応や生体内反応は溶媒や環境を形成する分子とともに進行する。そこで、本研究では、反応している溶質分子だけでなく、その回りに存在する多数の分子にも注目したシミュレーション手法を発展させた。MO 法と MC 法を組み合わせ、平衡構造に相当する構造だけでなく、ある温度で溶媒分子がとりうる構造を考慮に入れることにより、反応の進行に伴う溶媒効果の自由エネルギー変化を求めた。MO 法と MD 法を組み合わせることにより、溶液中や蛋白質中における反応の、時間変化や環境からのゆらぎを考慮に入れることのできる手法を発展させた。

研究成果の概要（英文）：

The free-energy calculation by perturbation theory based on a mixed-Hamiltonian model (QM/MM) combined with Monte Carlo sampling of the solvent configurations was used to obtain the changes in solvation free energy. We devised a special procedure to analyze the two-dimensional free-energy surfaces to gain unique insight into the differences in the reaction mechanisms between the two systems. Two-dimensional free-energy surfaces are calculated for alkyl chloride/chloride exchange/inversion reactions surrounded by one hundred H₂O molecules as a model of solvent.

The NVT ensemble of water cluster is divided into the configurational subsets, which correspond to the topology-distinct H-bond patterns, and the relative molar Helmholtz energies of the H-bond patterns are evaluated. The method is based on the combination of standard Monte Carlo techniques with defined H-bond patterns.

We derived and implemented the ONIOM-molecular dynamics method for biochemical applications. The implementation allows the characterization of the functions of the real enzymes taking account of their thermal motion.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	3,700,000	0	3,700,000
2007 年度	5,700,000	0	5,700,000
2008 年度	5,700,000	0	5,700,000
2009 年度	3,400,000	0	3,400,000
年度			
総計	18,500,000	0	18,500,000

研究分野： 量子化学

科研費の分科・細目： 基礎化学・物理化学

キーワード： ab initio MO、MD、MC、シミュレーション、QM/MM、ONIOM、溶媒効果

1. 研究開始当初の背景

多くの有機化学反応や生体内反応は溶液中で進行するにもかかわらず、溶媒が分子としてどのように反応に関与しているのか、明らかになっていないことが多い。反応を予測あるいは制御し、さらにはその物質や生体高分子の機能を制御するためには、溶媒分子の関与を定性的だけでなく定量的に、またエンタルピーだけでなくエントロピーも明らかにする必要がある。そのために、溶質分子および反応に直接関与する溶媒分子を非経験的分子軌道法で取り扱い、その他の多くの溶媒分子を分子力場法で取り扱う計算法(QM/MM法)に、モンテカルロ(MC)法および分子動力学(MD)法計算を組み合わせる。エネルギー値の信頼性を確保しつつ、溶媒分子の配置エントロピーも正確に評価することができるシミュレーション手法を発展させることが、実在系の分子論の進展には必要である。

2. 研究の目的

溶質分子および反応に直接関与する溶媒分子を非経験的分子軌道法で取り扱い、その他の多くの溶媒分子を分子力場法で取り扱う計算法(QM/MM法)に、モンテカルロ(MC)法および分子動力学(MD)法計算を組み合わせる手法(QM/MM-MC法およびQM/MM-MD法)に基づくシミュレーションを発展させることを目的としている。化学反応や酵素反応が進行する場を実在系として理論的に取り扱う手法を開発することによって、実在系の分子理論の推進に寄与する。

実在の反応系の反応予測や反応制御のためには、大量の溶媒分子を系に含め、観測される量と同等とみなすことができる統計処理に耐えうるだけの大量計算をおこない、さらに反応に直接関与している分子は非経験的分子軌道法で取り扱う必要がある。本研究においては、QM/MM-MC法およびQM/MM-MD法、さらにそれに基づいた自由エネルギー変化の導出を、実在の反応系に適用できるようにするための手法を確立することをめざしている。

3. 研究の方法

プログラムは、並列版 HONDO をもとにして改良を加える。すべての QM/MM 計算および非経験的分子軌道法計算は、主に HONDO を用いて実行する。

4. 研究成果

(1) QM/MM 計算プログラムの改良

1000 個程度の MM 分子を溶媒分子として含む系において、QM/MM 法に基づく MC 法および MD 法によるシミュレーションが効率的にできるようにプログラムを改良した。QM 部分には ab initio MO 法 (主として HF/6-31G*)、MM 部分には TIP3P を用いた。

(2) 水溶液中の置換反応の自由エネルギーマップ

求核置換反応である $RX + X^-$ ($R=alkyl$, $X=halogen$) を対象とした。溶媒として 100 個~1000 個程度の水分子をあらわに計算に入れ、反応の進行に伴う自由エネルギー変化を求め、二次元マップとして表現した。溶媒の反応経路に与える影響、および置換基による違いを明らかにした。本計算により、R が t-Bu の場合は水溶液中と気相中では反応経路が大きく異なること、また、水溶液中における S_N1 型の反応経路として、イオン対の状態を経由することを、初めて明らかにした。

(3) 水溶液中におけるアミノ酸の異性化に伴う水和自由エネルギーの変化

アミノ酸は気相中では中性(neutral form)だが、水溶液中では分子内で電荷の分かれた両性イオン(zwitterion)が安定となり、安定性が逆転する。水和効果に敏感なアミノ酸に対して、水溶液中における自由エネルギー計算を実行し、アミノ酸の異性化による自由エネルギーの差を求めた。また、溶質・溶媒間の水素結合構造を明らかにした。

溶質分子および溶質に直接水素結合する溶媒分子を QM として扱い、そのまわりの多数の溶媒分子を MM としてあつかうことによって、実測の自由エネルギー差を再現することに成功した。

(4) 水溶液中のグリシンの IR スペクトル

QM/MM 計算に基づく MD 法計算を実行し、水溶液中のグリシンの双極子モーメントの自己相関関数をフーリエ変換することにより、水溶液中でのグリシンの IR スペクトルを得た。水溶液中において溶媒分子と相互作用している状態でのアミノ酸分子の IR スペクトルの、初めての計算である。

(5) ONIOM-MD 法

ONIOM 法は、量子化学計算法(QM)と分子力学法(MM)を統合したハイブリッド法の一手法であるが、分子全体の熱揺らぎによる動きがその機能と大きく関わっていることが多い酵素のような生体分子には、そのままでは応用できない。そこで、この問題を解決するために ONIOM 法と分子動力学(MD)法を統合した新たな方法論、ONIOM-MD 法を開発し、汎用量子化学計算プログラム HONDO に組み込んだ。

(6) シトシンデアミナーゼの反応機構

ONIOM-MD 法を、体内で抗癌剤活性化に重要な役割を果たす酵素、シトシンデアミナーゼに応用した。ONIOM-MD シミュレーションの結果、活性サイトと結合した基質のウラシルは、構造およびエネルギーのゆらぎが増大していることが見出された。

(7)水クラスターの水素結合パターン

大量の水分子を溶媒と含む系において、水分子の分布を粗視化して表現することは有用である。そこで、水クラスターについて、水分子の組み合わせを粗視化する手法を確立した。水クラスターは、ゆるやかな水素結合による水分子の集積体である。ある温度において、水クラスターは local minima の付近だけに存在するのではなく、ポテンシャルエネルギー曲面上の広い範囲に存在する。ある温度における水クラスターの構造分布を MC 法を適用して発生させ、水素結合パターンを利用することにより粗視化し、さらに自由エネルギーとして数値化した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

(1) 査読有 T. Yamada and M. Aida, “Structures of Molecules in Ground and Excited Vibrational States from Quasiclassical Direct ab Initio Molecular Dynamics,” *J. Phys. Chem. A*, in press (2010).

(2) 査読有 T. Matsubara, “Dynamical Behavior of the H₂ Molecule of the PtH(H₂)[P(t-Bu)₃]₂+ Complex. A Theory of Chemical Reactivity,” *J. Phys. Chem. A*, **113**, 3227-3236 (2009).

(3) 査読有 Y. Sakae, T. Matsubara, M. Aida, H. Kondo, K. Masaki and H. Iefuji, “ONIOM Study on the Mechanism of the Enzymatic Hydrolysis of Biodegradable Plastics,” *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **82**, 338-346 (2009).

(4) 査読有 M. Jieli and M. Aida, “Classification of OH Bonds and Infrared Spectra of the Topology-Distinct Protonated Water Clusters H₃O⁺(H₂O)_{n-1} (n ≤ 7),” *J. Phys. Chem. A*, **113**, 1586-1594 (2009).

(5) 査読有 T. Matsubara, H. Sugimoto and M. Aida, “A Theoretical Insight into the Interaction of Fatty Acids Involved in Royal Jelly with the Human Estrogen Receptor β,” *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **81**, 1258-1266 (2008).

(6) 査読有 T. Matsubara, M. Dupuis and M. Aida, “An Insight into the Environmental Effects of the Pocket of the Active Site of the Enzyme. Ab initio ONIOM-Molecular Dynamics (MD) Study on Cytosine Deaminase,” *J. Comput. Chem.*, **29**, 458-465 (2008).

(7) 査読有 A. Padermshoke, Y. Katsumoto, R.

Masaki and M. Aida, “Thermally induced double proton transfer in GG and wobble GT base pairs: A possible origin of the mutagenic guanine,” *Chem. Phys. Lett.*, **457**, 232-236 (2008).

(8) 査読有 T. Yamada and M. Aida, “Fundamental absorption frequencies and mean structures at vibrational ground state from quasi-classical direct ab initio MD: Triatomic molecule,” *Chem. Phys. Lett.*, **452**, 315-320 (2008).

(9) 査読有 M. Ohisa, H. Yamataka, M. Dupuis and M. Aida, “Two-dimensional free-energy surface on the exchange reaction of alkyl chloride/chloride using the QM/MM-MC method,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10**, 844-849 (2008).

(10) 査読有 M. Jieli, T. Miyake and M. Aida, “Enumeration of Topology-Distinct Structures and Possible Stable Structures of Protonated Water Clusters, H₃O⁺(H₂O)_{n-1} (n ≤ 5),” *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **80**, 2131-2136 (2007).

(11) 査読有 T. Matsubara, M. Dupuis and M. Aida, “Ab initio ONIOM-Molecular dynamics (MD) study on the deamination reaction by cytidine deaminase,” *J. Phys. Chem. B*, **111**, 9965-9974 (2007).

(12) 査読有 T. Matsubara, M. Dupuis and M. Aida, “The ONIOM molecular dynamics method for biochemical applications: cytidine deaminase,” *Chem. Phys. Lett.*, **437**, 138-142 (2007).

(13) 査読有 N. Akai, K. Ohno and M. Aida, “Photochemistry of 2-(methylamino)pyridine in a low-temperature argon matrix: Amino-imino tautomerism and rotational isomerism,” *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry* **187**, 113-118 (2007).

(14) 査読有 J. Nakazawa, Y. Sakae, M. Aida and Y. Naruta, “Kinetic Investigations of the Process of Encapsulation of Small Hydrocarbons into a Cavitand-Porphyrin,” *J. Org. Chem.*, **72**, 9448-9455 (2007).

(15) 査読有 T. Yoshida and M. Aida, “BSSE-corrected Three-body Interaction Energy in the Recognition of GC Base Pair by Asparagine,” *Chem. Lett.*, **36**, 124-125 (2007).

(16) 査読有 A. Padermshoke, Y. Katsumoto and M. Aida, “Dimerization and Double Proton Transfer-Induced Tautomerism of 4(3H)-Pyrimidinone in Solution Studied by IR Spectroscopy and Quantum Chemical Calculations,” *J. Phys. Chem. B*, **110**, 26388-26395 (2006).

(17) 査読有 T. Yoshida and M. Aida, “Population of 6-Enol Form is Higher in 8-Oxoguanine than in Guanine,” *Chem. Lett.*, **35**, 924-925 (2006).

(18) 査読有 T. Miyake and M. Aida, “H-bond patterns and structure distributions of water octamer (H₂O)₈ at finite temperatures,” *Chem.*

Phys. Lett., **427**, 215-220 (2006).

〔学会発表〕 (計 107 件)

- (1) 相田美砂子、「アミノ酸の水和自由エネルギーについての理論化学的研究」日本化学会第 90 春季年会 (2010 年 3 月 26 日、大阪)
- (2) M. Aida, “H-bond pattern of water octamer at finite temperature,” The 6th Nano Bio Info Chemistry Symposium (Dec. 13, 2009, Higashi-Hiroshima, Japan)
- (3) T. Matsubara, “Application of the ONIOM-molecular dynamics method to the chemical reactions. A new theory of chemical reactivity,” International Symposium on Theory of Molecular Structure, Function and Reactivity, Celebrating Prof. Morokuma’s 75th Birthday (July 20, 2009, Kyoto, Japan).
- (4) M. Aida, “Study of amino acid models for coarse graining of protein,” International Symposium on Theory of Molecular Structure, Function and Reactivity (July 20, 2009, Kyoto, Japan).
- (5) M. Aida, Observable structures of ground and excited vibrational states from quasi-classical direct ab initio MD: di- and tri-atomic molecules,” 13th International Congress of Quantum Chemistry (June 25, 2009, Helsinki, Finland).
- (6) M. Aida, “Hydration free energy change and IR spectrum of glycine in aqueous solution,” 13th International Congress of Quantum Chemistry (June 23, 2009, Helsinki, Finland).
- (7) M. Aida, “H-bond pattern distribution of water cluster (H₂O)_n, $n \leq 8$ in finite temperature,” International Symposium on "Reaction Dynamics of Many-Body Chemical Systems" (June 22, 2009, Kyoto, Japan).
- (8) 相田 美砂子、「量子化学シミュレーション」2008 日本化学会西日本大会 (2008 年 11 月 15 日、長崎)
- (9) M. Aida, “QM/MM-MC Simulation of Reactions in Aqueous Solution,” The 2nd International Symposium on “Molecular Theory for Real Systems” (August 6, 2008, Okazaki, Japan)
- (10) M. Aida, “BSSE-corrected many body interaction energy in the recognition site of DNA by protein,” International Symposium on Molecular Theory for Real Systems (Nov. 15, 2007, Kyoto, Japan)
- (11) 相田 美砂子、「水溶液内反応の量子化学シミュレーション」日本化学会第 1 回関東支部大会 (2007 年 9 月 27 日、東京)
- (12) 相田 美砂子、「水 8 量体の安定構造と自由エネルギー」氷・水およびクラスレート水和水の物性に関する研究集会 (2006 年 12 月 15 日、札幌)

〔図書〕 (計 1 件)

T. Matsubara, *Handbook of Computational Chemistry Research*; Collett, C. T.; Robson C. D., Eds.; Nova Science Publishers, New York, 2009. (Chapter 2; ONIOM and ONIOM-Molecular Dynamics Methods: Principles and Applications) 2010. 印刷中

〔その他〕

ホームページ

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/maida/>

アウトリーチ活動情報

- (1) 相田 美砂子「理系のすすめ」男女共同参画のまちづくり講演会 (2009 年 9 月 14 日河内小学校、東広島市)
- (2) 相田 美砂子「計算化学の視点から・・・物理と生命のかけ橋」第 18 回インテリジェント・システム・シンポジウム (2008 年 10 月 23 日、広島) (特別講演)
- (3) 相田 美砂子「理系大学院の現状と課題—物理化学の視点から—」高等教育研究開発センター第 36 回研究員集会 (2008 年 10 月 18 日、広島) (依頼講演)
- (4) 相田 美砂子「理系のすすめ」男女共同参画のまちづくり講演会 (2008 年 6 月 15 日八本松小学校、東広島市)
- (5) 相田 美砂子「私の自慢—ナノとバイオとインフォの融合は化学から—」化学と工業, 60, 120-122 (2007).
- (6) 相田 美砂子「生体高分子を対象とした分子軌道法計算の展開」第 13 回理論化学シンポジウム「10 年後の理論化学を考える」(2006 年 9 月 16 日、葉山) (招待講演)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相田 美砂子 (AIDA MISAKO)

広島大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：90175159

(2) 研究分担者

松原 世明 (MATSUBARA TOSHIKI)

広島大学・大学院理学研究科・特任准教授

研究者番号：60239069

(3) 連携研究者

()

研究者番号：