

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：32666  
 研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22540421  
 研究課題名（和文） 生体分子の量子ダイナミクス：その理論的解明と制御  
  
 研究課題名（英文） Theoretical approaches to vibrational quantum dynamics  
 of biomolecules and its control  
  
 研究代表者  
 藤崎 弘士 (FUJISAKI HIROSHI)  
 日本医科大学・医学部・准教授  
 研究者番号：60573243

研究成果の概要（和文）：生体分子などの高分子を含む、比較的大きな分子の振動のダイナミクスを解明するには、通常は基準振動解析と呼ばれる線形の解析を使うが、これでは非線形・非平衡の効果を調べることができず、また量子効果に関しても十分に取り入れることができない。最近では時間分解の振動分光実験において、生体分子内の振動緩和や振動エネルギー移動が非常に短い時間・空間スケールで観測されつつあるが、その分子レベルの解明のためには理論・計算によるアプローチが欠かせない。そこで本研究では以前われわれが開発した振動論の考えを越えた「分子の階層モデル」を考え、そのアルゴリズムを並列計算として実装し、最近の実験結果に適用した。また、われわれは振動状態を制御するための最適制御理論の量子古典対応、分子の構造変化を効率的に計算するためのパスサンプリングのアルゴリズムを開発した。

研究成果の概要（英文）：To understand the vibrational motions of relatively large molecules including biomolecules, a linear (normal mode) analysis is usually employed, however, it lacks to include the nonlinear and nonequilibrium aspects of vibrational motions, and cannot take full account of quantum effects in such a motion. Recent advance in time-resolved vibrational spectroscopy has made it possible to detect vibrational energy relaxation (transfer) within or among molecules with very small time and space resolutions. To fully understand such motions, it is necessary to employ more sophisticated theoretical and/or computational methods. Here we proposed to use a hierarchical quantum state model called “a tier model”, which is beyond our previous effort to use time-dependent perturbation theory, implemented the algorithm as a parallel code, and applied it to recent experimental results. We also studied the optimal control problem of molecules under the light of quantum-classical correspondence, and devised several path sampling algorithms for efficient calculations of conformational change of molecules.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：数物系化学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：生物物理、振動分光、量子ダイナミクス、振動エネルギー緩和、非線形動力学、最適制御理論、パスサンプリング

## 1. 研究開始当初の背景

分子の構造やダイナミクスを知るためには実験的には振動分光を行うことが多く、最近では短い幅をもつレーザーパルスを生成できることから時間分解の振動分光の手法が発展してきた。分子の振動状態を理解するためには、まず基準振動解析と呼ばれる、分子の運動を線形のパネの独立な集まりと仮定して解析することが基本となる。実際、振動分光で観測される振動数はこの基準振動から得られる振動数に近い。しかし、実際は(特に高振動数になると)これからずれることが多く、これは線形のパネという近似が破れることの効果、すなわち非線形の効果である(実際はそれに量子効果加わる)。また、基準振動解析では独立のパネが仮定されるので、その自由度間のエネルギーのやりとりは存在しない、すなわち系にダイナミクスは本質的に存在しない。しかし、時間分解の振動分光で見えているのは時間とともに分子内にエネルギーが流れていくという現象であり、これは非線形性とパネ間の結合の効果を入れないと説明できない現象である。

この後者のダイナミクスに関して計算でよく行われるのは、ニュートン方程式に従うと仮定する古典近似である。しかし、高振動の運動に関しては量子効果が効くので、この近似が破れることも充分考えられる。ただし、実際に古典近似をせずに、分子の量子ダイナミクスを解くのは非常に困難であり、現在まで比較的小さな分子においてしか成功していない。そこである適度近似的であっても、量子効果が扱えるような効率的な方法が必要となる。

最近の振動分光の実験手法の発展は目覚ましいが、それを使ってさまざまな分子(生体分子を含む)の特定の部位の振動モードを調べることが可能になってきた。その結果として、例えば、膜タンパク質のチャンネル内の水素結合の振動モードや、薬とタンパク質間の水素結合の振動モードなどが調べられてきており、生命現象やドラッグデザインなどの理解に貢献してきている。しかし、振動分光の強みはピコ秒という非常に短い時間スケールでの振動ダイナミクスが見えるということであり、このダイナミクスの理解のためには実験結果のみを使った解析や、基準振動解析、古典的な分子動力学を使うだけでは充分ではない。

また、分子内の振動のダイナミクスを観測すると、あるところに局在していた振動のエネルギーが散逸していくことが多い。しかし、分子は自由度が小さいので、その散逸のダイナミクスは単純なものではない。生体分子を含む比較的大きな分子は分子デバイスとし

て用いられることも多いが、その動作においても(どのようにナノスケールの熱を操作するかという点など)分子の振動ダイナミクスを理解することが鍵となる。

## 2. 研究の目的

(1) われわれは以前、時間に依存した摂動論を用いて、タンパク質内の分子の振動モードのダイナミクスについて調べた(H. Fujisaki et al., *Adv. Chem. Phys.* **145**, 1-33 (2011))。いくつかの実験結果との対応は良かったが、この手法は非線形の効果弱い、もしくは短時間でのみ使える定式化であった。そこで、より長い時間スケールの量子ダイナミクスを調べるために、Wyatt らの階層モデル(tier model)を用いることを考えた(R. E. Wyatt and C. Iung, in *Dynamics of Molecules and Chemical Reactions*, edited by R. E. Wyatt and J. Z. H. Zhang, Dekker (1996))。このモデルはもともとは、分子の高励起状態の振動ダイナミクスを考えるために導入されたものだが、その後、比較的大きな分子の振動ダイナミクスを調べるためにも使われるようになった(A. A. Stuchebrukhov and R. A. Marcus, *J. Chem. Phys.* **98**, 6044 (1993) など参照)。

しかし、その際には、原子間の力を与えるポテンシャル面は近似的なもの、モデル的なものを使うことがほとんどで、分子的な詳細が抜けていることが多かった。本研究では、分子のポテンシャル面を第一原理的に計算し、それを階層モデルに導入することで、より分子的な詳細を保った階層モデルを構築する。この階層モデルを量子的に解くことによって、分子の量子的な振動ダイナミクスを以前の方法よりも精度よく記述することが可能となる。この手法を用いて、最近の時間分解の振動分光実験を解析することが第一の目的である。

(2) また、生体分子のような複雑な分子の振動状態は「複雑に」なっていることが予想されるので、ハミルトニアンにランダム性を陽に入れた階層モデルが計算・解析されることが多かった(M. Gruebele, *J. Phys.: Condens. Matter* **16**, R1057-R1088 (2004) など)。われわれはそのようなランダムな量子系に対して、レーザー制御する理論を開発してきており、モデル系についての計算はしているが、現実の系にこの外場を適用するということはしていなかった。そこで、階層モデルの量子ダイナミクスが完成したのちに、レーザー外場を取り入れた計算を行い、量子状態の制御を行うということが第二の目的となる。

(3) また関連する別の問題として、生体分子のような大きな分子であれば、室温の熱ゆらぎの中でさまざまな構造変化が起こるので、振動状態と構造変化との絡み合いが生じる。これは構造変化を振動状態の変化として検出するという問題と、(より進んだ話題としては)振動状態によって、特定の構造変化を誘起するという問題を提起する。どちらにせよ、構造変化の問題を考える必要があるが、分子の構造変化は稀に起こる現象であり、これを通常の分子動力学計算などで効率的に生成することができない。そこで、第三の目的として、われわれは構造変化を計算するための効率的なアルゴリズムの開発も目指した。

### 3. 研究の方法

(1) 階層モデルによる量子ダイナミクス：まず対象となる分子を選び、最適化を行った後に、基準振動解析を行い、基本的な調和振動数を取り出す。この情報を元にモード空間を決め、このモード間の非線形結合を計算する。これは量子化学計算の精度を上げると時間がかかる部分であり、通常は Gaussian などの量子化学計算ソフトを用いて並列計算を行う。ただし、非線形結合の計算の際には、その効率化のために、八木清博士(理研)の SINDO と呼ばれるコードを併せて用いた(このコードも並列化されている)。

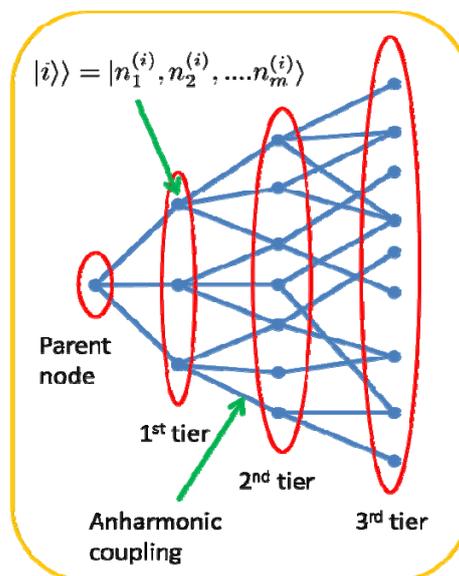
その後に量子状態の選定を行う。単純に状態空間を用意しようとする、その次元が系(モード数)の大きさに関して指数関数的に増えてしまい、数個の原子ですぐに計算できなくなってしまう。そこで、階層モデル(tier model)のアイデアに基づき、状態を選定するときに、それらの間のエネルギーが近い、またそれらの間の実効的な相互作用の大きさ(非線形結合の強さとエネルギーのずれの大きさで決まる)が強いかどうかということ基準にする(図1参照)。こうすることで、ある状態(親の状態)から始めて、最初の階層、その階層と結びつく2番目の階層…といった具合に階層をどんどん広げていくことができるが、状態の個数は閾値をうまく選ばば指数関数的に増えたりはしない。また、短時間のダイナミクスであれば、最初の数個の階層で状態空間は閉じるはずであるので、階層の数もある程度制限してよい。

このようにして選ばれた状態空間の中で量子ダイナミクス計算を行う。具体的には、時間に依存したシュレーディンガー方程式を蛙跳び法を使って解く。この際にも行列の演算には並列計算を用いて効率化を図る。また、比較のために、計算された非線形性をもつポテンシャルに対して、古典力学(ニュートン力学)による計算も行う。解析手法とし

ては量子状態のポピュレーションやモードのエネルギーなどをモニターする。

図1 階層モデルの概念図。

(2) 量子制御における量子古典対応：量子制御では、電場のかかっている系に対して、履



歴に依存するような汎関数を設定し、その最適化を行う。従来の研究では、この枠組みと量子ダイナミクスを組み合わせ、最適な電場を繰り返し法で比較的簡単に求めることができた。しかし、われわれはそういう繰り返しのいらぬ解析的な方法を開発し、それを複雑な量子系に適用した(T. Takami and H. Fujisaki, Phys. Rev. E **75**, 036219 (2007); J. Mod. Opt. **56**, 822-830 (2009))。ここでは生体分子のような大きな分子系を調べるために、古典化された汎関数を使って最適電場を調べることにする。それは密度演算子を用いた定式化から比較的容易に定式化することが可能である。本研究ではこの定式化を非線形のモデル系に対して適用した。

(3) 分子の構造変化の計算手法：分子の構造変化は山を乗り越えて進行するので、それは活性化過程と呼ばれる稀に起こる現象である。そのために構造変化を起こすような軌道を統計的に有意にサンプリングするためには、通常の分子動力学計算を単純に長く行うだけでは不十分なことが知られている。そこでここ10数年ほどの間に、主に化学物理の分野でパスサンプリング法と呼ばれる、活性化過程を効率よくサンプルする手法が開発されてきている。ここでは生体分子の構造変化や、構造変化における量子効果に興味があるので、これまでの方法を単純に適用することができず、新たな手法を開発した。

具体的には、生体分子に関しては、主成分解析で得られる主成分をオーダーパラメータとしたストリング法を開発した。また、構造変化における量子効果を取り入れるために、虚時間経路積分の定式化に基づき、セントロイド変数の空間におけるストリング法を提唱した。また、より動的な効果をより大きな系に対して取り込むために、オンサーガー・マハラップ作用の基づくパスサンプリングの方法と、マルチスケールの手法を組み合わせた新手法を開発した。

#### 4. 研究成果

(1) 階層モデルによる量子ダイナミクスの方法論を、Rubtsov ら (Tulane 大学) によって時間分解の振動分光を用いて調べられた分子 acetylbenezonitrile に適用した (Rubtsov らの実験結果は J. Phys. Chem. B **115**, 11063 (2011) を参照)。この分子には特徴的な 2 つの振動モード、CO モードと CN モードがあり、それらはタンパク質内にも存在するものなので、生体分子の振動状態を調べる上でも雛形になる系と考えた。彼らは数十ピコ秒の比較的ゆっくりした振動緩和と、CN-CO モード間のエネルギー移動を観測している。そこで CN モードを親の状態として、階層モデルを構築し、量子ダイナミクス計算を行った。その際の量子化学の計算のレベルは B3LYP/6-31G+(d) であり、また溶媒中の実験と対応させて陰的な溶媒 (クロロホルム) 中に分子をおいて計算を行った。

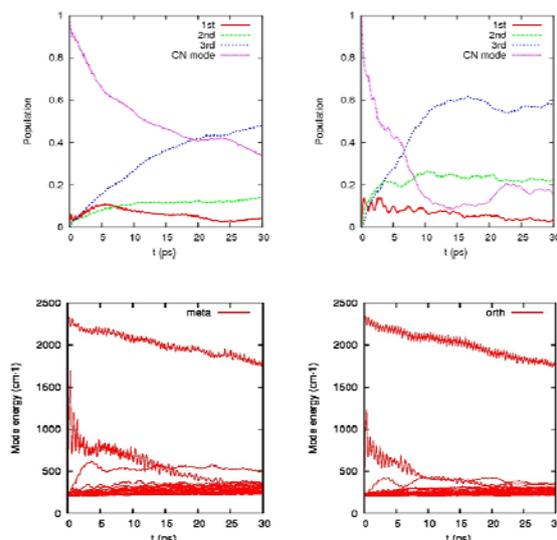
その結果、実験と同じような時間スケールで CN モードのエネルギーは散逸していき、また異性体による違いも定性的に再現することができた。ただし、CN-CO モードのエネルギーの流れについては計算では確認されず、これは溶媒であるクロロホルムによって変調されたエネルギー移動であるか、もしくはクロロホルムを直接介したエネルギー移動であることが示唆された。同時に対応する古典力学による計算も行ったが、エネルギー移動の時間スケールは非常に遅くなり、この系に関しては古典力学計算が有効でないことも分かった (図 2 参照)。

この方法論はいろんな分子に関して適用可能であり、現在はポルフィリン (タンパク質の補因子となる分子) のような大きな分子、または acetylbenezonitrile と数個のクロロホルムを含むようなクラスター系に対して適用することを考えている。さらに大きな系に対しては、QM/MM 法と呼ばれるハイブリッド法でポテンシャル面を記述しなければならないが、そのための基本的な計算も行っている。また、このエネルギー移動は状態空間での拡散と捉えることができるが、拡散係数などで単純に特徴づけられる現象ではない

ので、ここで得られた量子ダイナミクスをどのように一般的に特徴づけるかということも今後調べる予定である。

本研究の成果として、比較的大きな分子の振動ダイナミクスを量子的に効率よく計算するための足がかりが得られた。また、時間分解の振動分光の実験結果と組み合わせることで、(生体) 分子内で起こっているエネルギー緩和、エネルギー移動現象に対する深い理解が得られるものと期待される。

図 2 階層モデルを acetylbenezonitrile に適



用した結果。上は量子ダイナミクス、下は古典ダイナミクスの計算。初期状態は CN モードの第一振動励起状態。左右は分子の 2 つの異なる異性体に対する結果。

(2) 一般に、量子系、古典系ともに最適制御理論による制御は可能であると言われているが、もし、制御されたダイナミクスにおいて完全な量子古典対応があるとすると、直感的な量子古典対応が非可積分系において比較的短時間で破綻することと矛盾するように見える。この矛盾は、①系の非線形性が制御によって変化した、あるいは、②制御可能であるが他の性質において量子古典対応がない、のどちらかが明らかになれば、解消されることに注意する。本研究では、古典系に対するターゲッティング問題に対して、量子系に対する最適制御理論を古典密度関数による記述に変更した形式を活用した。

この結果、制御時間が短い場合は①の性質が使われ、制御時間が長い場合は②の性質が使われることがわかった。短時間の場合には、量子系、古典系ともに波束が非線形性によって拡散しないような安定化された軌道が得られ、①の性質を通して波束と粒子の対応関係に基づく半古典理論の適用範囲を広くしていることがわかる。時間が長くなるとともにこのような安定軌道を得るのが困難にな

るため、長時間になればなるほど、そして、カオスが強くなればなるほど徐々に数値的最適化が困難になるが、量子系、古典系ともに、原理的には制御可能である。さらに長い制御時間、かつ、強いカオス系になると、最適制御により得られるダイナミクスは、量子系に特有の長時間解の存在に近いものとなり、②のように古典系との対応関係が崩れることとなる。以上のように、本研究を通して、分子等の制御ダイナミクスは、制御可能性という観点から見られる単純な構造ではなく、制御時間や系の非線形性に応じた性質を示すことが明らかになった。

(3) アデニール酸キナーゼと呼ばれる酵素の構造変化に対して、われわれの提唱した構造変化の計算手法を適用した。この酵素は200残基ほどのアミノ酸をもっており、3つのドメインからなるタンパク質である。構造変化の際には、そのうちの2つのドメインが、1つのドメインを囲んで閉じるような運動が生じる。しかし、その動きを通常の分子動力学計算で追うことは不可能であった。ここでは1万コアの計算機を使った計算を用いて、その構造変化を記述する自由エネルギー空間のパスを得ることができた。その際には、20次元のオーダーパラメータ空間でのストリング法（パスサンプリング法の一つ）計算を行った。得られたパスのアンサンブルから構造変化中の遷移状態などの分子的な詳細を初めて明らかにすることができた。

また、小さなクラスター分子系に対して、経路積分法+ストリング法を用いることで、水素移動の自由エネルギー経路を計算することができた。動的なパスサンプリング法に関しては、オンサーガー・マハラップ法とレプリカ交換法を組み合わせる新手法を開発し、いくつかのモデル系に適用した。その結果として、パスアンサンブルのトラッピングの問題（初期パス付近にパスアンサンブルが停滞してしまう現象）を回避し、効率的に動的なパスをサンプルできることが示された。本研究の成果により、一般的な酵素反応（化学反応+構造変化）に対して、分子的な詳細をもって動的な理解を得るための基本的な枠組みが得られた。現在は酵素の加水分解反応などの研究を行っており、今後は振動エネルギー緩和などの反応の初期過程の理解も含めた解析を行っていく予定である。

## 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9件）

- ① H. Kikuchi, H. Fujisaki, T. Furuta, K. Okamoto, S. Leimkuhler, and T. Nishino, Different inhibitory potency of febuxostat towards mammalian and bacterial xanthine oxidoreductases: insight from molecular dynamics, *Scientific Reports*, **2**:331: DOI: 10.1038/srep00331 (2012). 査読あり
- ② Y. Matsunaga, H. Fujisaki, T. Terada, T. Furuta, K. Moritsugu, and A. Kidera, Minimum Free Energy Path of Ligand-Induced Transition in Adenylate Kinase, *PLoS Comput. Biol.* **8**, e1002555 (2012). DOI:10.1371/journal.pcbi.1002555. 査読あり
- ③ M. Shiga and H. Fujisaki, A quantum generalization of intrinsic reaction coordinate using path integral centroid coordinate, *J. Chem. Phys.* **136**, 184103 (2012). DOI: 10.1063/1.4709723. 査読あり
- ④ 高見利也, 藤崎弘土, 複雑量子系の最適制御理論, *日本医科大学基礎科学紀要* **41**, 27-56(2012). college.nms.ac.jp/files/college/kiyou/04takami\_fujisaki.pdf. 査読なし
- ⑤ 藤崎弘土, 古田忠臣, 岡本研, 菊地浩人, 理論生物物理と生化学を組み合わせた薬効研究 -- キサンチン酸化還元酵素と阻害剤フェブキソスタットの結合機序 --, *日本医科大学医学会誌* **8**, 222(2012). <http://www.nms.ac.jp/jmanms/pdf/008030222.pdf> 査読なし
- ⑥ 藤崎弘土, 生体分子における振動状態の量子ダイナミクスについて, *国士舘大学情報科学センター紀要* **32**, 62-67 (2011). <http://ci.nii.ac.jp/naid/40018887516>. 査読なし
- ⑦ 藤崎弘土, 生体分子におけるパスサーチおよびパスサンプリングについて, *日本医科大学基礎科学紀要* **40**, 83-98 (2011). [http://college.nms.ac.jp/files/college/kiyou/09oteng\\_qi\\_hong\\_shi\\_.pdf](http://college.nms.ac.jp/files/college/kiyou/09oteng_qi_hong_shi_.pdf). 査読なし
- ⑧ H. Fujisaki, Y. Zhang, and J.E. Straub, Non-Markovian theory of vibrational energy relaxation and its applications to biomolecular systems, *Adv. Chem. Phys.* **145**, 1-33 (2011). DOI: 10.1002/9781118087817.ch1. 査読なし
- ⑨ S. Fuchigami, H. Fujisaki, Y. Matsunaga, and A. Kidera, Protein Functional Motion: Basic Concepts and Computational Methodologies, *Adv. Chem. Phys.* **145**, 35-82 (2011). DOI: 10.1002/9781118087817.ch2. 査読なし

[学会発表] (計 18 件)

- ① T. Takami and H. Fujisaki, Optimal Control of Nonlinear Dynamics: Quantum-Classical Correspondence, Dynamics Days Europe, June 2013, Madrid, Spain.
- ② 藤崎弘士, 松永康佑, 木寺詔紀, Onsager-Machlup作用を用いたペプチドのパスサンプリング, 日本物理学会年会, 広島大, 2013年3月.
- ③ 藤崎弘士, 菊地浩人, 戸田幹人, 高見利也, 分子階層モデルを使った量子ダイナミクス3, 日本物理学会秋季大会, 横浜国立大, 2012年9月.
- ④ 高見利也, 藤崎弘士, カオス力学系の最適制御軌道, 日本物理学会2012年秋季大会, 横浜国立大, 2012年9月.
- ⑤ Hiroshi Fujisaki, Theoretical investigation of vibrational energy transfer using the tier model with ab initio potential energy surfaces, Gordon Research Conference on vibrational spectroscopy, Biddeford, Maine (USA), Aug. 2012.
- ⑥ 藤崎弘士, 菊地浩人, 戸田幹人, 高見利也, 分子階層モデルを使った量子ダイナミクスII, 日本物理学会春季大会, 2012年3月.
- ⑦ 志賀基之, 藤崎弘士, 量子統計に従ったプロトン移動反応の経路探索, 日本物理学会春季大会, 2012年3月.
- ⑧ 高見利也, 藤崎弘士, カオス系の最適制御問題における量子古典対応2, 日本物理学会春季大会, 2012年3月.
- ⑨ H. Fujisaki, M. Shiga, and A. Kidera, A multiscale approach for path sampling: Application to peptides, 56th Annual Meeting of Biophysical Society, San Diego (USA), Oral presentation, Feb. 26, 2012.
- ⑩ 藤崎弘士, 菊地浩人, 戸田幹人, 高見利也, 分子階層モデルを使った生体分子の量子ダイナミクス, 日本物理学会秋季大会, 2011年9月.
- ⑪ 高見利也, 藤崎弘士, カオス系の最適制御問題における量子古典対応, 日本物理学会秋季大会, 2011年9月.
- ⑫ 香川浩, 藤崎弘士, 菊地浩人, 志賀基之, ミオシンATPaseにおける加水分解の反応経路:QM/MM法による計算, 日本物理学会秋季大会, 2011年9月.
- ⑬ 藤崎弘士, 菊地浩人, 高見利也, 戸田幹人, 生体分子の量子エネルギー移動ダイナミクス, 日本物理学会(第66回)(新潟), 2011年3月.

- ⑭ 高見利也, 藤崎弘士, 多準位量子状態の最適制御と半古典極限, 日本物理学会(第66回)(新潟), 2011年3月.
- ⑮ H. Fujisaki, M. Shiga, and A. Kidera, A multi-scale approach for path sampling, 55th Annual Meeting of Biophysical Society, Baltimore (USA), Mar. 2011.
- ⑯ 志賀基之, 藤崎弘士, 水素・重水素移動反応の量子統計力学的第一原理計算, 次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発第5回公開シンポジウム, 神戸2011年2月.
- ⑰ 藤崎弘士, 菊地浩人, 戸田幹人, J.E. Straub, Quantum dynamics study of energy transfer phenomena in porphyrin and its classical analysis. 日本物理学会秋季大会(大阪), 2010年9月.
- ⑱ Hiroshi Fujisaki, Vibrational energy relaxation in proteins, Gordon Research Conference on vibrational spectroscopy, Biddeford, Maine (USA), Aug. 2010.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤崎 弘士 (FUJISAKI HIROSHI)  
日本医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 60573243

### (2) 研究分担者

高見 利也 (TAKAMI TOSHIYA)  
九州大学・情報基盤研究開発センター・  
准教授  
研究者番号: 10270472

菊地 浩人 (KIKUCHI HIROTO)  
日本医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 00224907

### (3) 連携研究者

戸田 幹人 (TODA MIKITO)  
奈良女子大学・理学部・准教授  
研究者番号: 70197896