

課題名 (タイトル) :

機能性分子の揺らぎと量子化学に関する理論的研究

利用者氏名 : ○畠山 允、緒方 浩二、坂本 裕紀、野田 祐輔、宮崎 敦子、栗田 康夫、
ワン ユエンチン、リュ リンユン

所属 : 産業連携本部 イノベーション推進センター中村特別研究室

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

本研究課題では、原理解明が期待されている種々の機能性分子について、その量子化学と揺らぎ特性の解析に取り組んできた。具体的には、(1) “光合成の水分解中心 Mn_4Ca クラスタに関する反応中間体の構造予測” (担当; 畠山)、(2) “創薬支援システム開発; オクタノール/水分配係数に関する分子シミュレーション” (担当; 緒方)、(3) “酸化マンガン MnO_2 の固体バンド構造に関する理論的研究” (担当; 野田)、(4) “ CO_2 reduction and H_2O oxidation” (担当; Wang)、(5) “生体系キノン化合物の水中での平衡状態に関する解析” (担当; 坂本)、を実施した。

1. 1. 光合成の水分解中心 Mn_4Ca クラスタに関する反応中間体の構造予測

本課題では、植物や光合成細菌の水分解中心 Mn_4Ca クラスタについて、その酸化状態 S_3 (添字; 酸化当量の蓄積数) に関する新規構造の予測および先行研究との詳細な比較を実施した。 Mn_4Ca クラスタは、光合成の過程で光酸化色素を還元する分子群の反応中心であり、還元によって色素から受け取った酸化力を水分解・酸素発生によってタンパク外へ解放する (図 1a)。その機能解明に向けた指針の1つとして、 Mn_4Ca クラスタの構造解析、および構造と電子状態の相関解明が期待されている。 Mn_4Ca クラスタの安定酸化状態 S_1 については結晶構造が既に解明され (PDB; 4UB6)、結晶化困難な酸化状態 S_0 、 S_2 、 S_3 、 S_4 については理論計算による構造予測が行われている。

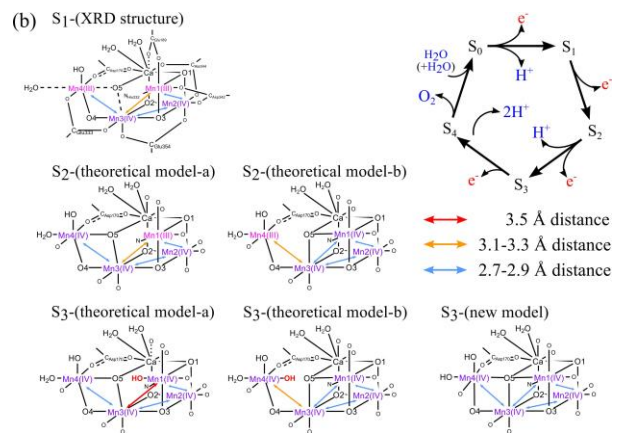
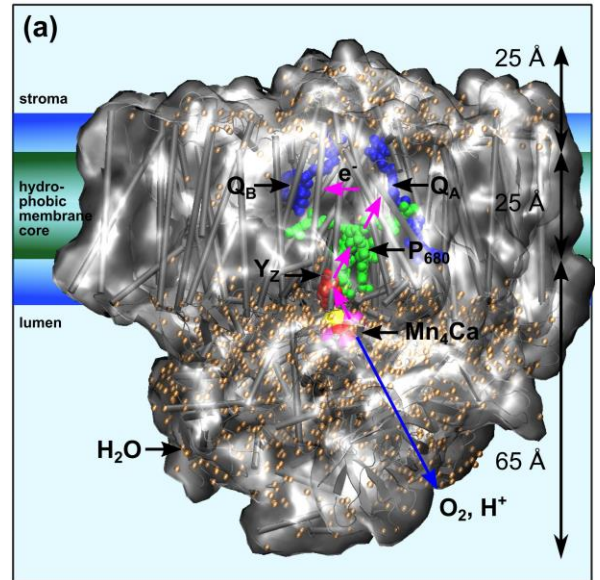


図 1. (a) 光合成の水分解・酸素発生反応を担うタンパク質模式図 (P_{680} ; 光反応中心の色素、 $Q_{A,B}$; 系外への電子伝達体プラストキノン、 YZ ; P_{680} から Mn_4Ca クラスタへの酸化力移動を中継するチロシン)、(b) Mn_4 クラスタ S_1 状態の結晶構造 (S_1 -(XRD structure)、PDB; 4UB6 参照)、 S_2 、 S_3 状態の DFT 構造 (S_2 、 S_3 -(theoretical model-a,b)) および本課題で検討する新規 S_3 構造 (S_3 -(new model))

構造予測の論点として、Mn 配位数の Mn 酸化数依存性がある。一般的な Mn 酸化数は $Mn(III)$ と $Mn(IV)$ であり、 Mn_4Ca クラスタも S_0 、 S_1 、 S_2 、 S_3 状態は $Mn(III)$ と $Mn(IV)$ からなることが知られて

いる。また、Mn(III)は一般的に五配位、Mn(IV)は六配位となることが多い。これは、Mn(IV)では3つの Mn-3d 電子すべてが六つの配位子と非結合性相互作用をするのに対し、Mn(III)では4つ目の Mn-3d 電子が1つの配位と反結合性相互作用しこれを遠ざけるためである (Jahn-Teller 歪み)。配位子から離れて五配位の Mn は Mn₄Ca クラスタ結晶構造にも存在し (図 1b、S₁-XRD structure)の Mn1、Mn4)、S₁ 状態は Mn(III)と Mn(IV)を二個ずつ含むという XANES 分光と一致している。

Mn₄Ca クラスタが S₁-Mn₄(III₂, IV₂)状態から順に酸化される場合、対応して Mn 配位数も変化すると予想され、その結果としての Mn₄Ca クラスタ一立体構造が注目される。特に S₃ 状態は、Mn₄(IV₄) 状態である可能性が XANES 分光から示唆されており、4つの Mn 全てが六配位となる点で結晶構造とは差別化される。また S₃ 状態は、分光解析が可能な最高酸化状態でもあり、水分解機構を解明する要としても注目されている。

Mn₄Ca クラスタ S₃ 状態で4つの Mn が六配位 Mn(IV)となる場合、2つの実現モデルがある。1つ目は、S₁ 状態の結晶構造から Mn₄Ca クラスタ内外にいる残基を利用するモデル (例 ; O が Mn1 に配位した S₃-(new model)、図 1b) であり、2つ目は、外から Mn₄Ca クラスタへ新しい残基が近づき配位するモデルである。2つ目に対応する S₃ 状態の DFT 最適化構造はすでに提案されており、S₁、S₂ で五配位 Mn(III)であった Mn1 が Mn(IV)と酸化され、合わせてクラスタ外の水が OH⁻となってクラスタ内部に入り込み、Mn1 に配位して六配位を形成したものである (S₃-(theoretical model-a,b)、図 1b)。一方で本課題では、1つ目のモデル (S₃-(new model)) に注目し、水も含め外部残基の入り込み無しに4つの Mn が六配位 Mn(IV)となった Mn₄Ca クラスタ S₃ 状態構造を検討した。水の入り込みの有無が異なる2種のモデル構造をエネルギーおよび S₃ 状態の実験事実と比較した。特に、Mn-Mn 距離に関する Mn-EXAFS に注目し、水の入り込みの有無による Mn-Mn 距離およびクラスタ内部構造の差を検討した。

1. 2. 創薬支援システム開発 ; オクタノール/水分配係数に関する分子シミュレーション

医薬品開発には多大なる費用と時間が必要とされる。開発費の殆どは最後の臨床試験が占めている。臨床試験で失敗するとそこまでの開発費が無駄な投資となり、医薬品メーカーにとっては大きな痛手となる。このことを回避するために化合物の安全性試験などが行われている。しかし、安全性試験の実験は時間を費やすことから、その短縮が望まれている。申請者は、創薬の過程に於いて計算で置き換えられるところは計算に置き換えた創薬支援システムを開発し、臨床試験前までの工程を加速することを考えている。その一環として、本課題では、最初に創薬の分野に於いて膜透過性などを測る指標となっているオクタノール/水分配係数 (logP_{ow}) について、自由エネルギー計算により算出する試みを行った。ここでは、その結果について報告を行う。

1. 3. 酸化マンガン MnO₂ の固体バンド構造に関する理論的研究

天然光合成の反応中心 CaMn₄O₅ クラスタを模倣する酸化マンガン人工光合成デバイス作製に向けて、酸化マンガン結晶の電子状態を明らかにする基礎研究を実施する。

1. 4. CO₂ reduction and H₂O oxidation

This project is divided into two correlate topics, which are CO₂ reduction (thermos-catalysis or electro-catalysis) and water oxidation (electro-catalysis). These two reactions show great importance in energy conversion and environmental protection aspects. For instance, the highly efficient CO₂ reduction process will contribute to fuels production and relieve of global warming. The oxidation of water to molecular oxygen represents ways to extract protons and electrons in a versatile and environmentally friendly approach which will then be used for hydrogen production or CO₂ reduction. In both two reactions, finding or designing optimal catalysts is key to the research. Therefore the main goal of this study is to

determine the active species combining experiments and calculations in the process and understand the interaction of small molecules and catalysts that will guide us to design catalysts.

1. 5. 生体系キノン化合物の水中での平衡状態に関する解析

キノン化合物は、光合成の酸化還元反応を担うプラストキノンを始めとして、さまざまな分子が生化学反応に関与している。ピロロキノリンキノン (PQQ) は、プラストキノンと同様に、生体系キノンの一つである。本テーマでは PQQ の化学的な性質、特に本年度は水中での平衡状態に関する解析を量子化学計算により進めた。

PQQ は 14 個の炭素原子含むため、ジメチルスルホキシド(DMSO)中に溶解した PQQ は 14 本の ^{13}C -NMR ピークを示す。一方で、水に溶解した PQQ は 27-28 本の ^{13}C -NMR ピークを示す。水中におけるピークのうち、92ppm, 192ppm 付近に現れるピークは DMSO 環境下では現れないものであり、PQQ の水中における平衡状態を検討する上で重要な手がかりである。

2. 具体的な利用内容、計算方法

2. 1. 光合成の水分解中心 Mn_4Ca クラスタに関する反応中間体の構造予測

課題 (A) “光合成の水分解中心 Mn_4Ca クラスタに関する構造予測”では、GW-MPC に導入されている Gaussian09 を主に利用し、DFT による構造最適化を行った。DFT 汎関数には、B3LYP の HF 交換係数を 0.15 とした修正版 B3LYP*を利用した。また、Grimm らの分散力補正と連続誘電体近似 (PCM, 誘電率 6.0) を併用した。基底関数には、構造最適化には二倍基底 (6-31G(d);H,C,N,O,Cl、LanL2DZ ; Mn,Ca) を使い、最適化後に三倍基底 (cc-pVTZ) でエネルギー精緻化の一点計算を行った。水の入り込みの有無が異なる 2 種のモデル構造について、エネルギーが比較出来るよう全原子数は 201 に統一し、非配位の水の数が互いに 1 個異なるようにした。2 種のモデル構造それぞれについて、水の配置等が異なる初期構造約 100 個を検討し、最

低エネルギー構造を探索した。

2. 2. 創薬支援システム開発 ; オクタノール/水分配係数に関する分子シミュレーション

logPow は各化合物の水とオクタノールに対する自由エネルギーを求め、それらの値から算出した。自由エネルギーは Bennett Acceptance Ratio (BAR) 法 (Bennett, *J. Comput. Phys.*, **22**, 245, 1976) を用いて算出した。ここで、自由エネルギー計算の値は、化合物のパラメータ、特に、各原子に割り振られた点電荷の値によって大きく左右される。一般的に、生体のシミュレーションに用いる点電荷は、蛋白質が水中に存在することを考慮して水の比誘電率を与えて計算されている。しかし、オクタノール溶液中の場合はオクタノールの効果を考慮した方がよりよい結果になることが期待される。本課題に於いては、化合物の点電荷を真空、オクタノール、更に、水の比誘電率を与えることにより、それぞれの溶媒に対する点電荷を用いることを行い、自由エネルギー計算を行う試みを行った。自由エネルギー計算は比較的サイズが小さな 58 種類の化合物を用いて行い、その値から logPow の値を導出し、パラメータの評価を行った。

2. 3. 酸化マンガン MnO_2 の固体バンド構造に関する理論的研究

第一原理電子状態計算コード Quantum ESPRESSO を用いて、密度汎関数計算 DFT+U に基づく酸化マンガン MnO_2 の結晶の電子状態を解析した。酸化マンガン MnO_2 には複数の状態相が存在する。本計算では、3 次元構造の α - MnO_2 、 β - MnO_2 、 γ - MnO_2 、そして層状物質 δ - MnO_2 を対象とした。

2. 4. CO_2 reduction and H_2O oxidation

The quantum chemistry software Gaussian 09 in HOKUSAI is used. The calculation method is using DFT calculations to obtain optimized structures and transition state structures. In some cases, another DFT software called Quantum-Espresso is used to calculate in the periodic system.

2. 5. 生体系キノン化合物の水中での平衡状態に関する解析

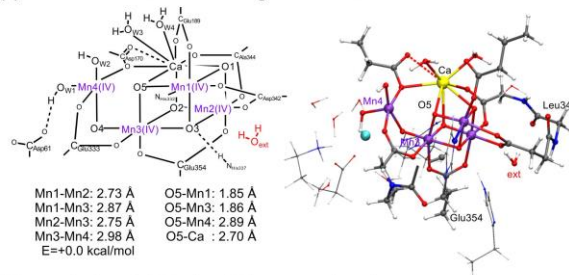
構造最適化および $^{13}\text{C-NMR}$ 化学シフトを Gaussian 09 により求めた。計算には、密度汎関数法を使用し、汎関数として B3LYP、基底関数として 6-31G(d,p)基底を使用した。また、溶媒効果として連続誘電体モデル(PCM)により水の効果を考慮した。 $^{13}\text{C-NMR}$ の化学シフトの計算には、GIAO(Gauge Including Atomic Orbital)法を用い、同様の理論で計算した標準物質 (3-(トリメチルシリル)プロピオン酸ナトリウム) のメチル基の炭素の遮蔽値との相対値をとることで求めた。

3. 結果

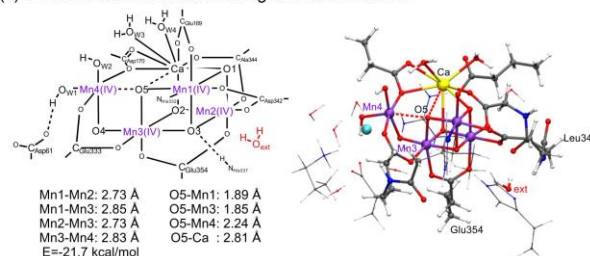
3. 1. 光合成の水分解中心 Mn_4Ca クラスターに関する反応中間体の構造予測

Mn_4Ca クラスター- S_3 状態の DFT 最適化構造を図 2 に示した。図 2a, b は、水の入り込み無しの構造である。図 2a の構造は、アミノ酸 α 炭素を S_1 状態結晶構造の座標に固定して最適化したものであり、図 2b は α 炭素を固定せずに最適化した構造である。結晶から重要な部位を切り出す所謂クラスターモデルでは、 α 炭素を結晶の座標に固定するのが一般的である。一方で本課題の対象は Mn_4Ca クラスターの S_3 状態であり、結晶構造に対応する S_1 状態ではないため、 α 炭素を固定しない最適化も検討した。結果として、図 2a の構造では $\text{Mn}4$ が Mn_4Ca クラスター中心のオキソ酸素 $\text{O}5$ から少し離れて五配位となり、図 2b の構造では $\text{Mn}4$ が $\text{O}5$ に接近し六配位となった。また、図 2a の構造では $\text{Mn}3\text{-Mn}4$ ペアが $\sim 2.9 \text{ \AA}$ 距離と少し長いのに対し、図 2b の構造では $\text{Mn}3\text{-Mn}4$ を含め全てのペアが $2.7\text{-}2.8 \text{ \AA}$ 距離と短くなった。図 2b の短い Mn-Mn 距離は Mn-EXAFS とも一致した。スピン密度解析から、4 つの Mn は全て Mn(IV) であった。

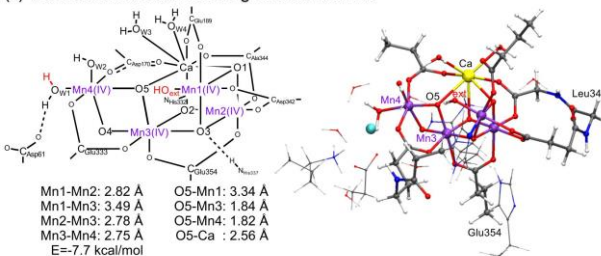
(a) no water inserted structure fixing α -carbon atoms



(b) no water inserted structure fixing no α -carbon atoms



(c) water inserted structure fixing α -carbon atoms



(d) water inserted structure fixing no α -carbon atoms

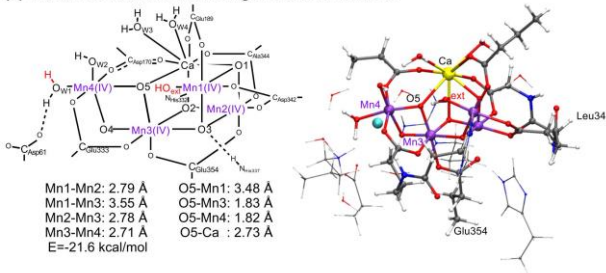


図 2. Mn_4Ca クラスター- S_3 状態の DFT 最適化構造;

(a) 水の入り込み無しに α 炭素を固定、(b) 水の入り込み無しに α 炭素を固定せず、(c) 水の入り込み有りて α 炭素を固定、(d) 水の入り込み有りて α 炭素を固定せず

図 2b の構造で $\text{Mn}4$ が六配位となり $\text{Mn}3\text{-Mn}4$ 距離が短くなった原因として、 $\text{Mn}4$ に配位しているアスパラギン酸 ($\text{Asp}170$) が挙げられる。 $\text{Asp}170$ は、 S_1 状態の結晶構造では $\text{Mn}4$ と Ca を酸素 2 原子で緩く架橋しているが、図 Aa, b の S_3 状態 DFT 構造では $\text{Mn}4$ と Ca を酸素 1 原子で密に架橋し、 α 炭素を固定しなかった図 Ab の構造ではより密に架橋された。 Ca は $\text{O}5$ にも配位されている為、 Ca と $\text{Mn}4$ が $\text{Asp}170$ で密に架橋された図 Ab の構造では $\text{Mn}4$ と $\text{O}5$ の距離も近くなった。 $\text{Mn}4$ が $\text{O}5$ に配位すると、 $\text{Mn}4$ と $\text{Mn}3$ が $\text{O}5$ と $\text{O}4$ で二重架橋され、

Mn3-Mn4 距離が $\sim 2.7\text{\AA}$ と短くなった。これらの結果から、図 2b の構造のように水の入り込み無しの S_3 状態構造に対しては周囲アミノ酸が影響することが示唆された。

水が OH \cdot となって Mn_4Ca クラスタに入り込み、Mn1 に配位した S_3 状態 DFT 最適化構造を図 2c、d に示した。図 2c の構造では α 炭素を固定し、図 2d の構造では α 炭素を固定していない。先行研究と同様に、水 OH \cdot が配位した Mn1 は Mn3 から離れ、Mn1-Mn3 距離は $\sim 3.5\text{\AA}$ と長くなった。水の入り込み無しの構造 (図 2a、b) とエネルギーを比較すると、 α 炭素を固定した計算では水の入った構造 (図 2c) の方が入らなかった構造 (図 2a) よりも -7.7kcal/mol エネルギーが低く、 α 炭素を固定しなかった計算では水の入った構造 (図 2d) と入らなかった構造 (図 2b) のエネルギー差は 0.1kcal/mol と小さくなった。これらの結果から、仮に水の入り込み無しの S_3 状態構造が実現するためには、周囲アミノ酸の位置変化が必要であることが示唆された。より大きな計算規模による追加検証を現在準備中である。

3. 2. 創薬支援システム開発 ; オクタノール/水分分配係数に関する分子シミュレーション

図 3、4、5 に真空、オクタノール、更に、水を溶媒として求めた電荷を用いた時の $\log P_{ow}$ の値と実験値との散布図を示した。

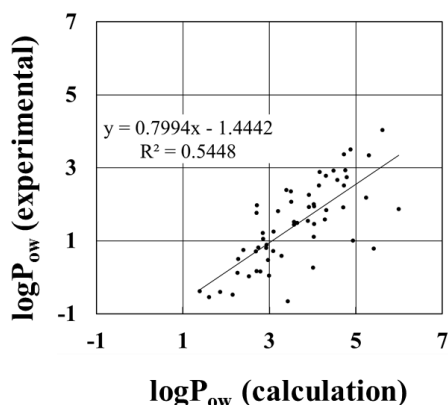


図 3. 真空中で計算した電荷を用いた時の $\log P_{ow}$ の散布図

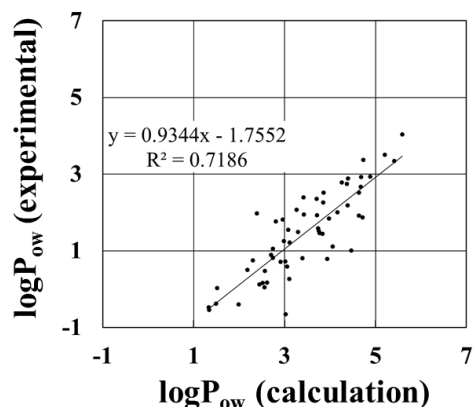


図 4. オクタノールを溶媒として求めた電荷を用いた時の $\log P_{ow}$ の散布図

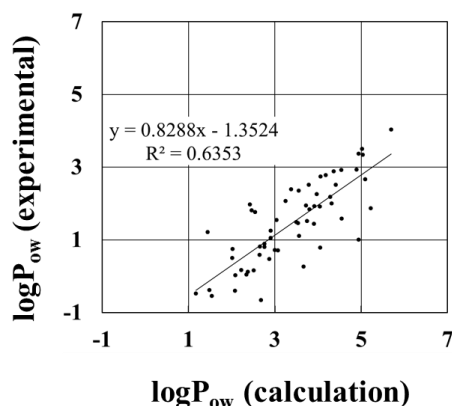


図 5. 水を溶媒として求めた電荷を用いた時の $\log P_{ow}$ の散布図

これらの散布図から、 $\log P_{ow}$ の計算値と実験値の間に於いて相関があることが観察される。真空、オクタノール、並びに水の環境で計算した点電荷を用いた時の実験値との相関係数はそれぞれ、 0.74 、 0.85 、並びに、 0.80 であった。これらの結果から、計算に用いた点電荷に関しては、オクタノール中で計算したものをを用いるときに他に比べて実験値と強い相関があることが解る。このことは、一般的に用いられている水の環境を考慮した化合物の電荷を用いるとオクタノールの環境下で計算した電荷を用いた場合よりも実験値との相関が少し弱いことが解る。また、真空中で求めた化合物の点電荷を用いた場合は、強い相関を示しているが、その他の結果と比べると相関係数が若干小さな値を示している。これらの結果は化合物の点電荷を求める際に考慮する溶媒の種類によって、 $\log P_{ow}$ の値に大きな違いがあり、非常に重要であることが示された。

図 4 に於いて、計算値と実験値との間に相関が観

察された。しかし、グラフの傾きなどの解析を行うと、計算値と実験値の間には若干の誤差があり、計算値を実験値に置き換えることは困難である。しかし、薬物のスクリーニングの過程に於いて、大量のヒット化合物が抽出された時、化合物の物性を考慮した絞り込みとして $\log P_{ow}$ の計算を行い、更なる化合物の絞り込みを行うことは可能である。従って、本方法は化合物のスクリーニングの過程などにおいて、物性などによる更なる絞り込みを行う際に有効な方法であると考えられる。

3. 3. 酸化マンガン MnO_2 の固体バンド構造に関する理論的研究

スピン状態（強磁性、反強磁性）および DFT+U 計算のパラメータ+U の値を最適化することで、 α - MnO_2 、 β - MnO_2 、 λ - MnO_2 、 δ - MnO_2 の電子状態を定性的に捉えた。一例として、反強磁性 β - MnO_2 の結晶構造とバンド構造を、図 6 および図 7 に示した。図 6 中の紫色は up-spin を持つ Mn 原子、緑色は down-spin を持つ Mn 原子、赤色は O 原子を表す。図 7 では、up-spin および down-spin が示すバンド構造を、赤色および青色で示した。特筆すべきことは、反強磁性の場合、逆格子空間の領域によって up-spin と down-spin のエネルギー固有値が完全に一致する所（例えば、 Γ -Z 間）とそうではない所（例えば、 Γ -M 間）に分かれることを発見した。様々な計算データの解析の結果、 MnO_2 結晶の空間対称性に応じて、バンド分裂することを明らかにした。

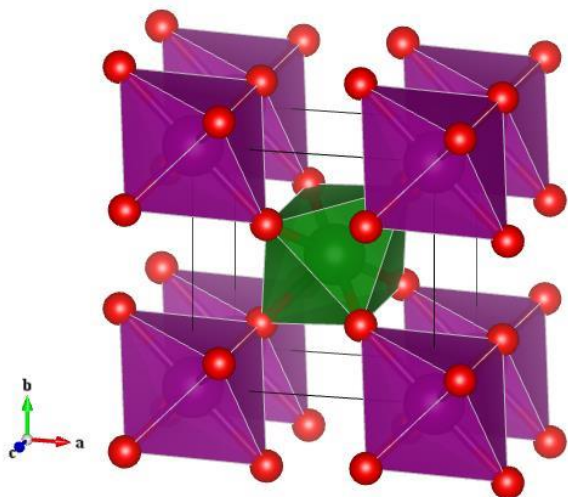


図 6. 反強磁性 β - MnO_2 の結晶構造

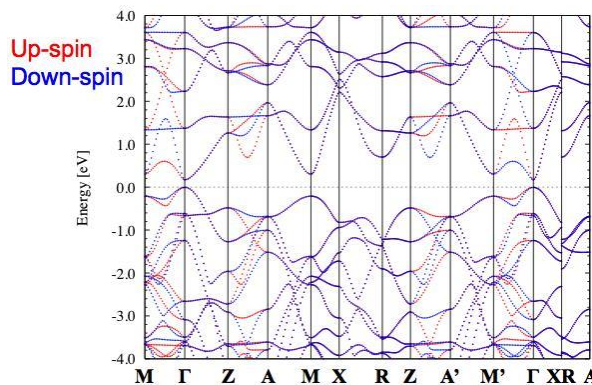


図 7. 反強磁性 β - MnO_2 のスピン依存バンド構造

3. 4. CO_2 reduction and H_2O oxidation

In the research of CO_2 reduction, a kinetic model of alkaline reactions of glycerol and bicarbonate under hydrothermal conditions is elucidated by a joint experimental and theoretical method. It includes main reaction (reduction of CO_2 and glycerol transformation to lactate simultaneously) and side reaction which can also not be ignored. The estimated apparent activation energy of the main reaction is 41 kcal/mol. From the theoretical study as shown in Figure 8, the role of bicarbonate can be concluded in two aspects: (1) to deprotonate $-OH$ group in hydroxyacetone as a base; (2) to release CO_2 molecules for the following step. $CH_3COCH_2O^-$, which is an intermediate firstly suggested by theoretical calculation, reduces CO_2 .

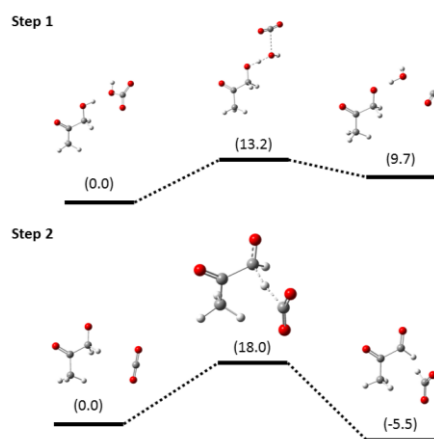


Figure 8. Free energy diagram of the two-step mechanism from hydroxyacetone and bicarbonate to pyruvaldehyde and formate. The values in parentheses are Gibbs free energy (kcal/mol) calculated at 573 K.

In the research of water oxidation catalyzed by IrOx electrode, UV-Vis spectra of a binuclear Ir^V-Ir^V cluster were simulated using B3LYP functional. Geometries of the cluster were optimized at the unrestricted B3LYP level by examining low and high spin states with and without the symmetry constraint. The quintet state, which had the lowest energy of all structures examined, had an absorption maximum at ~399 nm comparable to the observed peak at ~410 nm in experiments. In contrast, it was found that the triplet state has two peaks at ~396 nm and ~491 nm and the differential spectra of the triplet and quintet has an absorption maximum near 490 nm, which matches well with the spectrum of the fully red-shifted species. The potential energy curve of the binuclear Ir^V-Ir^V cluster at quintet and triplet states as a function of O-O distance revealed that the triplet state possesses more favorable energetics for O-O bond formation through the binuclear mechanism. Therefore, these computational results suggest that the observed red shift of species A450 is associated with a structural change from the quintet state to the triplet state, leading to O-O bond formation.

3. 5. 生体系キノン化合物の水中での平衡状態に関する解析

PQQ (図 9a) および PQQ と水の反応生成物 (図 9b-d) に関する化学シフト計算結果を図 10 に示した。結果から、2 箇所のケトン基のうち片方のみが水和した構造(b, c)のみが、190ppm, 90ppm 周辺に一本ずつのピークを示し、実験値と同じ傾向を示した。また、構造(c)の自由エネルギーは構造(b)よりも 5.06kcal/mol 低く、構造(c)は PQQ と水の反応後の構造として示唆された。

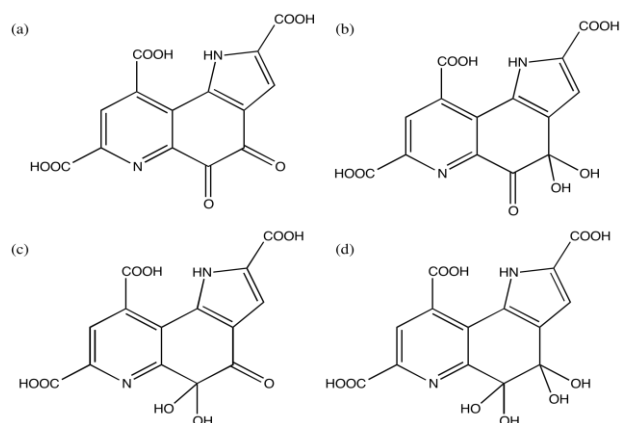


図 9. (a) PQQ、(b-d) PQQ と水の反応生成物

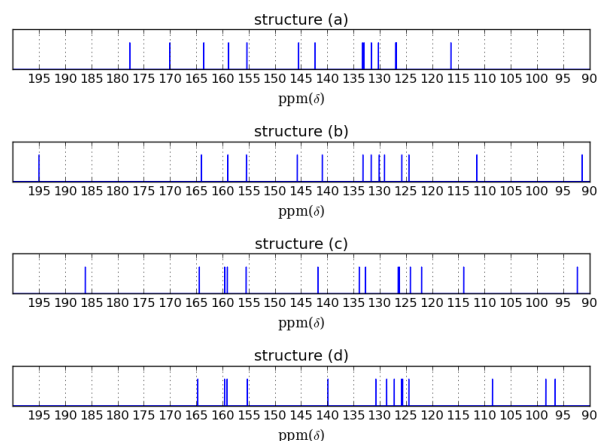


図 10. PQQ 最適化構造における ¹³C 化学シフト

4. まとめ

幾つかの機能性分子について、その量子化学と揺らぎ特性を明らかにした。引き続き、計算化学による貢献を展開していく。

4. 1. 光合成の水分解中心 Mn₄Ca クラスターに関する反応中間体の構造予測

Mn₄Ca クラスターS₃状態の新規DFT構造を提案し、その周囲アミノ酸が緩和する場合、既存の S₃ 状態 DFT 構造と同程度のエネルギーになることが分かった。新旧の S₃ 状態構造は、4つの Mn すべてが六配位 Mn(IV)となる点は共通しているが、六配位化にクラスター外部の水を利用するか否かで異なる。2つの構造はそれぞれ異なる Mn₄Ca クラスター酸化機構を示唆しており、引き続き検証を続けてゆく。

4. 2. 創薬支援システム開発；オクタノール/水分配係数に関する分子シミュレーション

本研究に於いて、logP_{ow}の値が、用いる化合物の電荷の値により大きく左右することが示された。更

に、一般的に用いられている水を溶媒として求めた電荷を用いるよりも、オクタノールを溶媒として求めた電荷の方が、より実験値に相関がある結果を得ることが出来た。これらの電荷を用いて、自由エネルギーを用いることにより、今後、より実験値に高い相関を持つ計算結果が得られることが期待できる。また、大量の化合物をスクリーニングする過程において、更なる物性によるスクリーニングが必要な時に、logPow によりスクリーニングを行い、化合物の個数を大幅に削減することが出来る。このような場合、本方法は計算創薬において有効であると考えられる。

4. 2. 酸化マンガン MnO_2 の固体バンド構造に関する理論的研究

DFT+U 第一原理計算を用いて、酸化マンガン結晶の電子状態を明らかにした。反強磁性を持つ MnO_2 結晶の場合、バンド構造を詳細に調べることで、逆格子空間の領域によって up-spin と down-spin のエネルギー固有値が異なるバンド分裂を発見した。+U の値に寄らず、 MnO_2 結晶が持つ空間対称性に依じてバンド分裂するという定性的な結果を得ることが出来た。この成果は、今後挑戦したい表面モデルの電子状態計算において、 MnO_2 結晶表面が持つスピン状態の理解に繋げることが可能となる。

4. 4. CO_2 reduction and H_2O oxidation

Active species in CO_2 reduction and H_2O oxidation are determined theoretically as $CH_3COCH_2O^-$ and Ir^V - Ir^V cluster in the triplet state.

4. 5. 生体系キノン化合物の水中での平衡状態に関する解析

キノン化合物 PQQ は、有機溶媒(DMSO)中および結晶においては単一の構造しか見られないが、水中での平衡状態において、NMR ピークの数をもとに考えれば 2 種類の構造が存在していると考えられた。PQQ が水和した構造を中心にその ^{13}C -NMR の化学シフトを計算した。結果として、 ^{13}C -NMR 実験結果と無矛盾でかつエネルギーの低い PQQ 水和構造を見出した。

5. 今後の計画・展望

5. 1. 光合成の水分解中心 Mn_4Ca クラスターに関する反応中間体の構造予測

Mn_4Ca クラスターの QM/MM 計算によって、周囲アミノ酸の構造緩和を解析する。また、本課題の新規 S_3 構造に基づき、水分解直前の活性状態 S_4 にも取り組む。

5. 2. 創薬支援システム開発 ; オクタノール/水分配係数に関する分子シミュレーション

本方法を計算創薬に組み込むことにより安全性試験の膜透過性などの実験の項目において、実験を行う化合物の個数が大幅に削減され、創薬が加速されることが期待できる。また、自由エネルギー計算技術のスキルの蓄積を行うことにより、蛋白質・化合物の自由エネルギー計算を正確に求めることにつながれば、化合物の活性測定を計算機で行うことが出来、より創薬を加速することが期待できる。

5. 2. 酸化マンガン MnO_2 の固体バンド構造に関する理論的研究

酸化マンガン結晶の表面部分を切り出したスラブモデルを作成し、酸化マンガン表面の電子状態計算に取り組む。又、酸素欠陥を含む表面、Ca 原子を含む表面、水分子 H_2O やヒドロキシル基 OH が吸着する表面等、様々なスラブモデルを作成し、同様な電子状態計算を実行する。

5. 4. CO_2 reduction and H_2O oxidation

The future research plan will be focusing on the electrochemical CO_2 reduction catalyzed by ionic liquid system. We have one publication related to this topic and in that publication we propose one catalytic cycle to CO_2 reduction. In the future, we intend to further determine the active species previously proposed by *in-situ* UV-Vis and Raman spectroscopy and calculation methods. The simulation of spectroscopy is to be performed by TDDFT calculation and vibration calculation in Gaussian 09.

5. 5. 生体系キノン化合物の水中での平衡状態に関する解析

PQQ には、水への溶解速度が異なる構造異性体が存在する。両者はその結晶構造も異なることから、それら構造の違いが溶解速度の差の要因の一つであると考えられる。そこで、これらそれぞれの結晶の水中での溶解過程を、分子動力学シミュレーションを用いて解析したいと考えている。

平成 27 年度 利用研究成果リスト (list of research progress in 2015 utilizing HOKUSAI or RICC)

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】 (list of publications)

1. Simoncini, D, Nakata, H., Ogata, K., Nakamura, S., and Zhang, KYJ. Quality assessment of predicted protein models using energies calculated by the fragment molecular orbital method. *Molecular informatics*, **34**, 97-104, 2015.
2. Ogata, K., and Nakamura, S. Improvement of Parameters of the AMBER Potential Force Field for Phospholipids for Description of Thermal Phase Transitions. *J. Phys. Chem B.*, **119**, 9726-9739, 2015.
3. Ogata, K., Hatakeyama, M., Jin, F., Zeng X., Wang, Y., Fujii, K., and Nakamura, S. A Model Study of Hydrothermal Reactions of Trigonal Dipyramidal Zn₅ Cluster with Two Water Molecules. *Comp. Theor. Chem.*, **1070**, 126-131, 2015.
4. Wang, Y., Hatakeyama, H., Ogata, K., Wakabayashi, M., Jin, F., and Nakamura, S. Activation of CO₂ by ionic liquid EMIM-BF₄ in the electrochemical system, a theoretical study. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **17**, 23521-23531, 2015.
5. Wang, Y., Wang, F., Li, C., Jin F. Kinetics and mechanism of reduction of CO₂ by glycerol under alkaline hydrothermal conditions. International Journal of Hydrogen Energy. *Accepted*.
6. Ooka, H., Wang, Y., Yamaguchi, A., Hatakeyama, M., Nakamura, S., Hashimoto, K., Nakamura, R. Legitimate intermediates of oxygen evolution on iridium oxide revealed by in-situ electrochemical evanescent wave spectroscopy. *Submitted*.
7. Hatakeyama, M., Ogata, K., Fujii, K., Yachandra, V. K., Yano, J., Nakamura, S., Structural Changes in the S₃ State of the Oxygen Evolving Complex in Photosystem II. *Chem. Phys. Lett.*, *Submitted*.

【国際会議などの予稿集、proceeding】

1. 緒方浩二、中村振一郎 第34回日本膜学会大会（東京）、2015.
2. 緒方浩二、中村振一郎 第53回生物物理学会（金沢）、2015.

【国際会議、学会などでの口頭発表】

1. 坂本裕紀、畠山允、隅田有人、隅田ともえ、細谷孝充、中村振一郎 第5回CSJ化学フェスタ（東京）、2015.
2. 坂本裕紀、田中李叶子、緒方浩二、池本一人、松下信之、中村 振一郎 日本化学会第96春季年会（京都）、2016（予定）.