

## 時計タンパク質 KaiC の一方向的アロステリに関する反応モデル構築に基づく考察

○甲田 信一<sup>1</sup>, 齊藤 真司<sup>1</sup><sup>1</sup>分子研, 総研大

koda@ims.ac.jp

**背景:** 多くの生物は約 24 時間周期で自律的に発振する体内時計を持ち、生体内の多様な活動のオンオフを切り替える。シアノバクテリアの時計タンパク質 KaiA, KaiB, KaiC は ATP と共に試験管の中で混合されると、それだけで約 24 時間周期の振動現象を生む[1]。この系は知られている中で最も単純な体内時計であり、機構の原子・分子的理解を得るべく盛んに研究が行われている。しかし未解明の点も未だに多く残っている。以下はその一例である。

KaiC は二つのリング(C1, C2 リング)が重なった構造をもつ。KaiA, KaiB が存在するとそれらの作用により C2 においてリン酸化反応もしくは脱リン酸化反応が生じる。そして、C2 のリン酸化の程度の情報を受け取った C1 がリン酸化/脱リン酸化のスイッチングを行い、C2 における周期的な(脱)リン酸化が実現される。一方、C1 の状態を人工的に変化させても C2 の振る舞いには影響がないことが知られている[2,3]。これらは情報伝達が C2 から C1 に一方向的に進むことを示唆しているが、この一方向的アロステリをあらわに考慮した機能発現機構の提案、もしくはその役割についての説明といったものはこれまでなされていない。そこで本研究では時計タンパク質の周期的な(脱)リン酸化反応を再現する反応モデル(反応速度式のセット)に上記の一方向的アロステリを組み込み、その役割を考察する。

**モデル構築:** ここでは発表者が以前構築した反応モデルを発展させる[4]。実験的に C1 および C2 それぞれに関する構造変化が存在することが知られている[5,6]。これらは「KaiC 全体に及ぶひとつの構造変化の C1, C2 における側面」と考えられることがこれまでは多かったが、本モデルでは「それぞれ別個の構造変化」とであると仮定する。その上で、「C2 のリン酸化状態→C2 の構造→C1 の ADP/ATP 交換速度→C1 の構造」の順に変化が伝わるようにモデルを設定する。この場合 C1-C2 のカップリングは C2 が C1 のある速度定数を調節するだけであり、C1 の状態変化は C2 に伝わることはなく一方向的なアロステリが表現されることになる。

**妥当性:** パラメタ最適化を行い本モデルがどれだけリン酸化振動の実験値を再現できるか検証する。ここでは各パラメタ(速度定数、平衡定数)にアレニウス型の温度依存性を仮定する。結果としては、26-40℃の範囲におけるリン酸化状態の振動(図 1)を始めとした多くの実験データを良く再現できた。これは C1-C2 間の情報伝達が一方向的であっても全く問題ないことを示している。発表では情報伝が一方向的である理由を更に議論する。

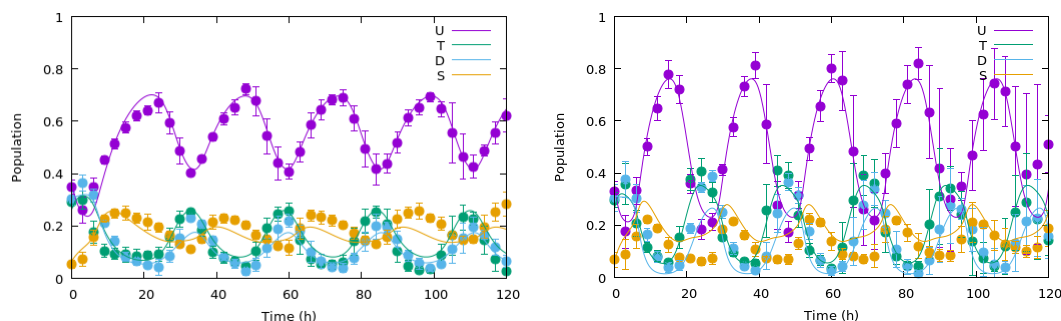


図 1 : リン酸化の指標へのフィッティング (左 : 26℃、右 : 40℃)

[1] M. Nakajima et al. *Science*, **308**, 414 (2005). [2] M. Rust et al. *Science*, **809**, 318 (2007). [3] Y. Kitayama et al. *Nat. Commun.* **4**, 2897 (2013). [4] 例えば第 20 回理論化学討論会. [5] Y. Chang et al. *PNAS*, **109**, 16847 (2012). [6] R. Tseng et al. *Science* **355**, 1174 (2017).

水溶液表面及び水中での A $\beta$  単量体に関する

## 分子動力学シミュレーション

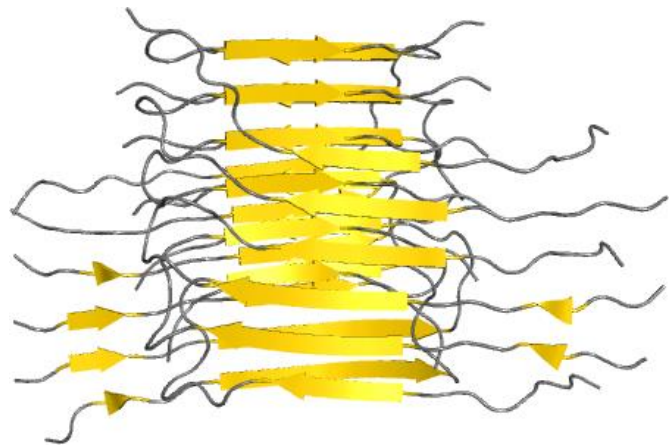
○伊藤 暁<sup>1,2</sup>, 奥村 久士<sup>1,2</sup><sup>1</sup>分子研, <sup>2</sup>総研大

itoh@ims.ac.jp

アルツハイマー病はアミロイドペプタペプチド (A $\beta$ ) が凝集して不溶性のアミロイド線維を形成することで引き起こされると考えられている。A $\beta$  は 39 から 43 アミノ酸残基からなるペプチドである。40 アミノ酸残基からなる A $\beta$ 40 はアミロイド線維中では図 1 に示す構造 (PDB ID: 2LMN) をとっている。この構造では 10–22 番目の残基と 30–40 番目の残基がそれぞれ分子間  $\beta$ -シート構造 ( $\beta$ 1 及び  $\beta$ 2) を形成している。

近年の研究で、A $\beta$  のアミロイド線維形成は糖鎖と脂質膜の界面, あるいは水と空気の界面といった親水性/疎水性界面で促進されるということが明らかとなった。また、糖鎖/脂質界面存在下で単量体状態の時に、アミロイド線維中では  $\beta$ 1 及び  $\beta$ 2 を形成している残基の多くが界面近傍に存在しており、ヘリックス構造を形成しているも明らかになった。水/空気界面で同様の構造を形成するのか、さらに親水性/疎水性界面がアミロイド線維形成をどのように促進するのかを明らかにするために、水/真空界面存在下での A $\beta$  の分子動力学シミュレーションを行った。

シミュレーションを行った結果、図 2 に示すように  $\beta$ 1 及び  $\beta$ 2 を形成している残基の多くが水/真空界面近傍に存在していることが分かった。また、界面近傍に存在する残基はヘリックス構造を形成しやすいことも明らかとなった。これは実験で明らかにされた糖鎖/脂質界面存在下での A $\beta$ 40 の構造と一致している。さらに、本講演では、水/真空界面の存在しない条件下でのシミュレーション結果との比較から、水/真空界面で A $\beta$  のアミロイド線維形成が促進されるメカニズムについても議論する予定である。

図 1: アミロイド線維中での A $\beta$ 40 の構造。

近年の研究で、A $\beta$  のアミロイド線維形成は糖鎖と脂質膜の界面, あるいは水と空気の界面といった親水性/疎水性界面で促進されるということが明らかとなった。また、糖鎖/脂質界面存在下で単量体状態の時に、アミロイド線維中では  $\beta$ 1 及び  $\beta$ 2 を形成している残基の多くが界面近傍に存在しており、ヘリックス構造を形成しているも明らかになった。

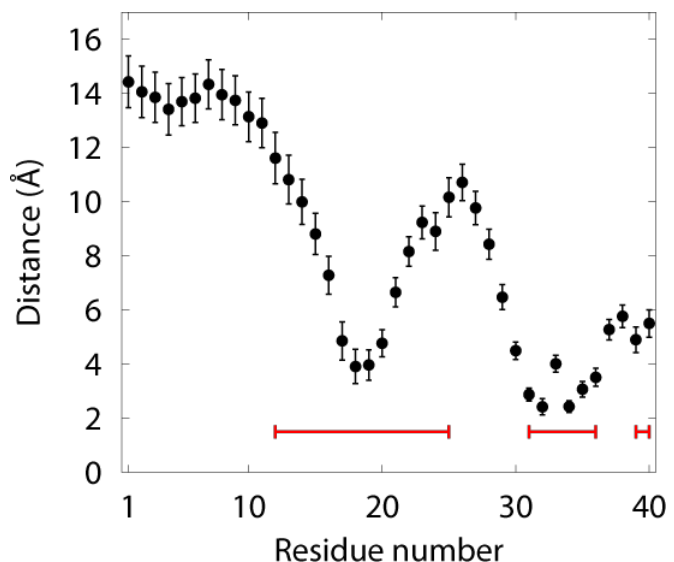


図 2: 各残基の界面からの距離。赤線は糖鎖/脂質界面存在下での実験で界面近傍に存在していた残基を表わす。

## シニョリン蛋白質の構造安定性と主鎖側鎖の寄与

○丸山 豊<sup>1</sup>, 光武 亜代理<sup>2</sup><sup>1</sup>理研 R-CCS, <sup>2</sup>明治大理工

yutaka.maruyama.ur@riken.jp

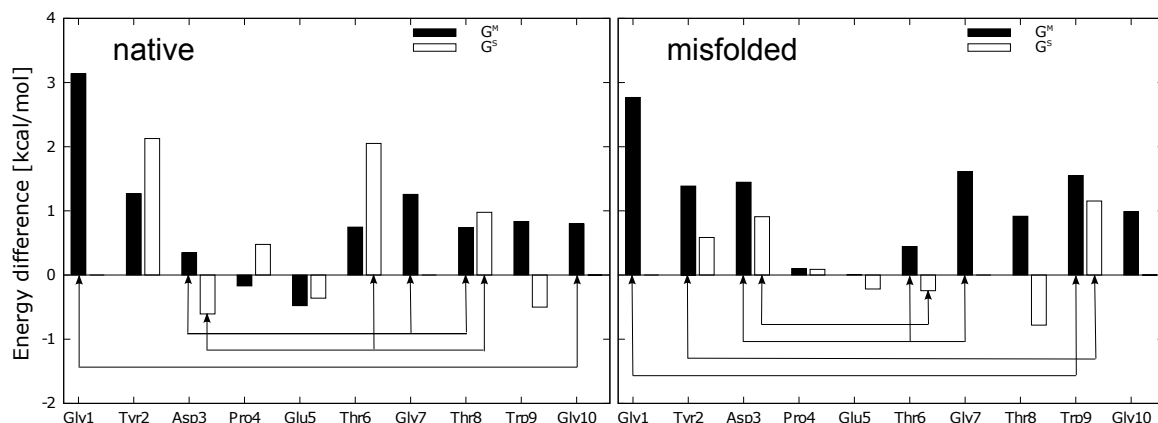
蛋白質の構造安定性は機能発現において重要であり、その折畳みの機構や過程は物理化学の分野の興味深い課題である。蛋白質の安定性を考える時に周りの溶媒の寄与を考慮するのは不可欠である。実際、蛋白質の最安定構造は自身の構造エネルギーと周りの溶媒からの溶媒和自由エネルギーで決まる。今回我々は、タンパク質全体の安定性に加え、個々のアミノ酸の主鎖および側鎖がタンパク質折畳み機構に与える影響について調べた。この目的のため、3D-RISM 理論と atomic decomposition 法[1]を用いて個々の原子の溶媒和自由エネルギーの寄与を計算した[2]。分子動力学シミュレーションによりシニョリン蛋白質の構造を生成し、それらを native1 と native2、misfolded1、misfolded2、intermediate、unfolded 状態の6つのタイプに分類した。

native1 と native2 は、主鎖のバックボーンの形状はほぼ同じで、Tyr2 にスタックしている Trp9 の配向が異なっている。Trp9 が Tyr2 にスタックしない構造である misfolded1 と misfolded2 も Trp9 の配向が違う。しかしながら、構造エネルギーと溶媒和自由エネルギーの和を全エネルギーとすると native1, 2 は-171.1 kcal/mol、misfolded1,2 は-171.2 kcal/mol となり、それぞれ一致している。これは水中に露出した Trp9 側鎖は native と misfolded のどちらにおいても構造安定性に影響を与えないことを示す。また native と misfolded の全エネルギーは、intermediate (-158.5 kcal/mol) と unfolded (-148.1 kcal/mol) 状態よりも低い値を示している。これは native や misfolded 構造が安定であり、分子動力学シミュレーションで同程度の頻度で出現するという結果とよく一致する。

図は native と intermediate 間 (左) 及び misfolded と intermediate 間 (右) のエネルギー差と水素結合パターンを示す。native と misfolded は intermediate よりも全般的にエネルギーを得ている。特に native 状態において Thr6 と Thr8 の間の側鎖同士の相互作用はターン形成において重要である。一方 misfolded 状態では主鎖の間の水素結合は intermediate 状態よりも強くなる。当日は解析のより詳細な説明を行なう予定である。

[1] S.-H. Chong and S. Ham, J. Chem. Phys. DOI: 10.1063/1.3610550.

[2] Y. Maruyama and A. Mitsutake, J. Phys. Chem. B DOI: 10.1021/acs.jpcc.8b00288.



テラヘルツ分光スペクトルに観測される分子間振動  
とその非調和性の第一原理計算による研究

○高橋まさえ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北大院農

masae.takahashi.d1@tohoku.ac.jp

テラヘルツ (THz) 分光は水素結合などの弱い非共有結合性結合の検出に有効であり、これらの結合はタンパク質の高次構造や機能などにおいて生体内で重要な働きをしています。水溶性ビタミンはその可溶性のために、様々な種類の分子間水素結合ネットワークを形成し、分子間水素結合を調べる良い材料です。本研究では、THz 分光の幅広い分野での応用実現をめざし、分子間水素結合の伸縮振動の定量的物性やポテンシャルエネルギー曲面の非調和性をもとにした解離定数の決定を、ニコチン酸、ニコチンアミド、アスコルビン酸、ピリドキシン塩酸塩、ビオチンの5種類の水溶性ビタミンについて行いました[1]。

計算は PBE 汎関数、ノルム保存擬ポテンシャル、TS の分散補正法を用い、マシン限界まで精度をあげて行いました。振動計算はΓ点で有限変位法を用いて行い、3つの最低振動数がゼロとなることを確認しました。非調和性は変位ベクトルの大きさを変えて計算し調べました。スペクトル測定は Bomem DA-8 フーリエ変換赤外分光装置を用いました。モル吸光係数を求めるために、光路長は膜圧計で厳密に決定し、また、測定は独立に準備した試料についてそれぞれ3回以上行い再現性を確認しました。

表1に、測定と計算の結果から同定した分子間水素結合伸縮振動の波数範囲、温度依存のピークシフト、半値全幅、モル吸光係数( $\epsilon$ )などの特性を示します。この結果は弱い水素結合検出の指標としての利用が期待できます。非調和性はニコチンアミドとビオチンのいくつかのモードで得られました。またビオチンでは基準振動モードに同定されないポテンシャルの非調和性によるホットバンドとみられるピークが77 Kで観測されました。表2に非調和性を示すビオチンのピークについて、モースポテンシャルを仮定して求めた結合定数 ( $k$ )、解離エネルギー ( $hcD_e$ )、非調和定数 ( $\chi_e$ ) を示します。モースポテンシャルのパラメータは、変位ベクトルの大きさの異なる2点の値より導いた三次方程式の実数解から求めました。得られた結合定数と解離エネルギーはファンデルワールス力や弱い水素結合の範囲にあり、このエネルギー領域の振動への弱い非共有結合性結合の寄与が示唆されました。

表1. 水溶性ビタミンに観測された分子間水素結合伸縮振動の特性

水素結合	波数/cm <sup>-1</sup>	ピークシフト/cm <sup>-1</sup>	半値全幅/cm <sup>-1</sup>	$\epsilon$ /M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup>
NH...N(ring)	69–86	5	2	4–5
NH...O=C	74			
CH...O-H	60–105	3–4	1–2	5–10
CH...N	80	5	5	6
CH...O=C	85–153	9	3–6	12
OH...Cl	124	9	7	51
OH...O-H	138			16

表2. ビオチンのピークから得られた結合定数( $k$ )、解離エネルギー( $hcD_e$ )、非調和定数( $\chi_e$ )

$\tilde{\nu}_{0.005}$ /cm <sup>-1</sup>	$k_{0.005}$ /N m <sup>-1</sup>	$hcD_e$ /kJ mol <sup>-1</sup>	$\chi_e$
51.4	19.0	0.30	0.51
62.2	27.8	0.46	0.40
82.5	49.0	0.84	0.29

[1] M. Takahashi, N. Okamura, X. Ding, H. Shirakawa, and H. Minamide, *CrystEngComm*, **2018**, *20*, 1960–1969, DOI: 10.1039/c8ce00095f.

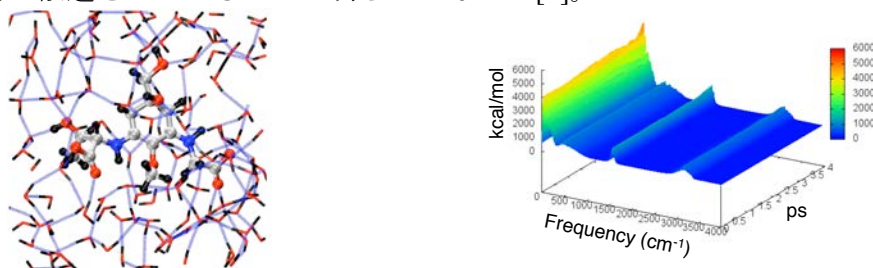
*Ab initio* liquid water を用いた  
ポルフィラ-334 分子からの  
エネルギー緩和のダイナミクスの考察

○ 小泉 健一<sup>1,2</sup>, 畠山 允<sup>3</sup>, Mauro Boero<sup>4</sup>, 信定 克幸<sup>1,2</sup>, 堀 裕和<sup>5</sup>, 御園生 拓<sup>5</sup>,  
中村 振一郎<sup>3</sup>

<sup>1</sup>分子研, <sup>2</sup>京大 ESICB, <sup>3</sup>理研 <sup>4</sup>IPCMS, <sup>5</sup>山梨大

koizumi@ims.ac.jp

太陽光は、生命体にとって基礎となるエネルギー源である。光合成によって植物は炭素固定反応を引き起こす。しかし、太陽光は波長の短くエネルギーの高い紫外線領域の光も含んでおり、これは生命体に有害な作用を引き起こす。人体においては DNA や RNA を損傷し、皮膚ガンなどを引き起こす原因ともなる。Mycosporine 様アミノ酸(MMA)であるポルフィラ-334 分子は紅藻の中に含まれており、紫外線を吸収し、そのエネルギーを水の運動エネルギーに素早く変換することによって、細胞の損傷を防いでいる [1]。このような生体由来の紫外線緩衝材は、副作用のない紫外線対策の医薬品への応用が期待されている。このポルフィラ-334 分子は、分子内に複数のヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基を持ち複数の水素結合を可能にしている。第一原理分子動力学法 (FPMD) は、シミュレーション中に時事刻々の電荷の再分配を記述可能で、水素結合の変化のシミュレーションに特に有効である[2,3]。今回は、Car-Parrinello のスキームに基づいた FPMD シミュレーションによってポルフィラ-334 分子が光から得たエネルギーを周辺の水分子に散逸させるメカニズムを解明した。334nm の光子を吸収する際のエネルギーを Maxwell-Boltzmann 分布によってポルフィラ-334 分子の運動エネルギーとして与え、その後のエネルギー拡散を追跡した。矢ヶ崎、斎藤のスキーム[4]に従い時間依存する速度相関関数をフーリエ変換することで時間依存のスペクトルを求め、同時に並進と内部回転、振動のモードを分離し、特定の周波数領域で積分することにより、並進の高エネルギーモードと低エネルギーモード、回転の高エネルギーモードと低エネルギーモード、内部振動の五つのモードに分割した partial excess kinetic energy (PEKE) を定義し、その時間変化を調べた。結果は、ポルフィラ-334 分子の運動エネルギーがほとんど水素結合の切断を伴う並進の高エネルギーモードに流れていることが明らかとなった。ポルフィラ-334 分子の作る水素結合数と水間の水素結合数を計算し、ポルフィラ-334 分子は周辺の水分子を固く保持し、時間が経過するにつれ周辺の広範囲の水素結合ネットワークを破壊することで、エネルギーを効率的に散逸させていることが明らかとなった[5]。



図：系の水素結合の様子と時間依存するスペクトルの様子

[参考文献]

- [1] T. Misonou, H. Nishio, Y. Tokitomo, Y. Inoue, H. Hori, T. Sakurai Proceedings of 3rd International Scientific-practical conference on Marine coastal ecosystem pp.351-352 2009 (Vladivostok)
- [2] K. Laasonen, M. Sprik, M. Parrinello, R. Car, *J. Chem. Phys.* 1993, 99, 9080
- [3] P.L. Silvestrelli, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* 1999, 82, 3308
- [4] T. Yagasaki, S. Saito, *J. Chem. Phys.* 2011, 134, 184503
- [5] K. Koizumi *et al.* *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017, 19, 15745 (Selected as “PCCP HOT article in 2017”)

## 多価カチオンによる DNA の折り畳み転移：2価と3価の拮抗的作用の謎に迫る

○剣持 貴弘<sup>1</sup>, 吉川 祐子<sup>1</sup>, 吉川 研一<sup>1</sup><sup>1</sup>同志社大生命医

tkenmots@mail.doshisha.ac.jp

100 キロ塩基対 (kbp) を超える長鎖 DNA は、多価カチオンを加えると、 $10^3$ - $10^4$  程度の密度差を伴う不連続転移 (一次相転移) を示すことを、一分子計測から明らかにしてきている [1]。本研究では、長鎖 DNA として、166 kbp の T7 GT7 DNA を用い、Mg(2+)、生体ポリアミンの一種であるスペルミジン (SPD(3+)) が溶液中に共存した場合の DNA の折り畳み転移の様子を、蛍光顕微鏡による DNA 一分子観察により調べた。図 1 に、多価カチオン共存環境下における DNA 長軸長の蛍光顕微鏡計測結果を示す [2]。図 1 から、Mg(2+) のみが存在する場合、Mg 濃度の増加と共に、DNA が折り畳まれ、DNA 長が短くなるのが分かる。一方、Mg(2+) と SPD(3+) が共存する場合は、Mg 濃度が 10 mM 程度までは、DNA がほどけることによって、DNA 長が大きくなり、それを超えると、再び DNA が折り畳まれて、DNA 長が小さくなるのが観測された。従来のイオン強度の考え方では、2 価と 3 価のカチオンが共存する環境では、多価カチオンの効果が、加算的に働くはずであるが、本研究により、多価カチオン共存環境では、お互いの寄与を阻害するような拮抗的な作用を示すことが明らかとなった。本研究では、このような価数の異なるカチオン同士の拮抗的相互作用のメカニズムを解明するために、対イオンと多価カチオンによるイオン交換の併進エントロピーの寄与を取り入れ、DNA 鎖の自由エネルギーを平均場近似 [1] を用いて取り扱った理論モデルを提案した [2]。本研究で提案される理論モデルでは、DNA 鎖の自由エネルギーは、次式で定義される。

$$\Delta F_{trans} = -\Gamma_3 \ln C_3 - \Gamma_2 \ln C_2 + p \Gamma_0 \ln C_1 \quad (1)$$

ここで、ここで、 $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  は 1 価, 2 価, 3 価のカチオンの濃度であり、 $\Gamma_0$  は DNA 鎖のマイナスの電荷数、 $\Gamma_2$ ,  $\Gamma_3$  は 2 価と 3 価のカチオン数である。図 2 に、本研究の提案モデルを用いた、多価カチオン共存下における、DNA 長のカチオン濃度依存性の解析結果を示す。解析結果から、イオン交換を取り入れた理論モデルが、実験データの拮抗的相互作用を再現しており、多価カチオン共存環境下での DNA 折り畳み転移には、イオン交換による併進エントロピーの寄与が本質的に重要であること結論付けられる。

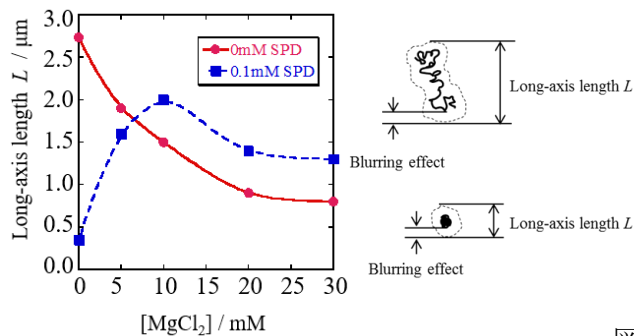


図 1 多価カチオン共存下での DNA 長濃度依存性の蛍光顕微鏡観察結果 [2]。

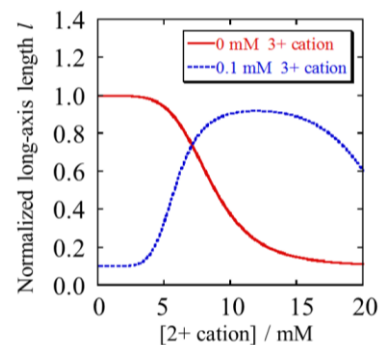


図 2 多価カチオン共存下での DNA 長濃度依存性の理論モデル解析結果。縦軸は、Mg と SPD が 0 mM の DNA 長で規格化している [2]。

## REFERENCES

1. M. Takahashi, K. Yoshikawa, V. V. Vasilevskaya and A. R. Khokhlov, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 9396 (1997).
2. C. Tongu, T. Kenmotsu, Y. Yoshikawa, A. Zinchenko, N. Chen, K. Yoshikawa, *J. Chem. Phys.*, **144**, 205101 (2016).

# 1L07

ファンデルワールス式による Li と水の相図

片岡 洋右

法大生命

yosuke.kataoka@koganei-md.com

はじめに 気体・液体・固体の間の相平衡をできるだけ簡単に説明する目的で、気体—液体のファンデルワールス式(vdW)を使用し、新たに気体—固体の式を提案する。適切な vdW パラメータを使用すれば、アルゴンのみならず li や水—氷系も説明できる。

**van der Waals 式** 気液平衡は下記の van der Waals(vdW) 式でよく説明される。 $N$  は粒子数である。

$$p = \frac{kT}{\frac{V}{N} - b} - a \left( \frac{N}{V} \right)^2 \quad (1)$$

この式は希薄な相と凝縮相の相転移を説明できるので、新たに固相と気相を表わす vdW を導入する。相転移を議論するには内部エネルギー  $U$  の式が必要である。これは次の熱力学的状態方程式を積分して得られる。

$$\left( \frac{\partial U}{\partial V} \right)_T = T \left( \frac{\partial p}{\partial T} \right)_V - p, \quad \frac{U}{N} = -a \frac{N}{V} + \frac{U_0(T)}{N} \quad (2) (3)$$

vdW 式を無次元量に関する式に書き換える。

$$\frac{p}{\frac{\varepsilon}{b}} = \frac{kT}{\varepsilon} \frac{1}{\frac{V}{Nb} - 1} - \left( \frac{Nb}{V} \right)^2, \quad \frac{V}{Nb} > 1 \quad (4)$$

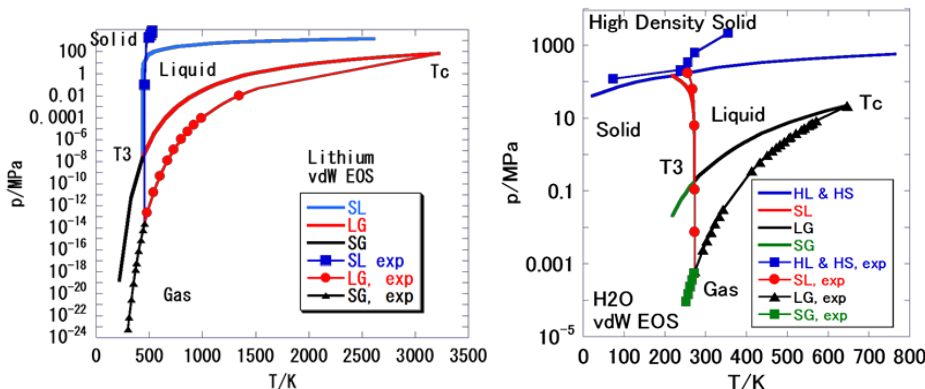
ここで  $a = \varepsilon b$  によりエネルギーの次元を持つ定数  $\varepsilon$  を導入した。固相—気相の新たな式は以下に与える (アルゴンの場合)。

$$\frac{p}{\frac{\varepsilon}{b}} = \frac{kT}{\varepsilon} \frac{1}{\frac{V}{Nb} - 0.9} - 1.5 \left( \frac{Nb}{V} \right)^2, \quad \frac{V}{Nb} > 0.9 \quad (5)$$

**エントロピー** エントロピー  $S$  の変化量  $\Delta S$  の式は熱力学第一法則を使って得る。

**相平衡の条件式** 以上から Gibbs エネルギー  $G$  の式が得られる。 $(p, T)$  空間で相図を得るために下記の式を数値的に解いた。

$$p_1(V_1, T) = p_2(V_2, T), \quad \frac{G_1(V_1, T)}{N_1} = \frac{G_2(V_2, T)}{N_2} \quad (6)$$



左 Li, 右水の相図

## 高速多重極展開法の適用可能なシミュレーションセル形状の拡張

○吉井 範行<sup>1,2</sup>, 安藤 嘉倫<sup>1</sup>, 岡崎 進<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>名大院工計算セ, <sup>2</sup>名大院工

yoshii@ccs.engg.nagoya-u.ac.jp

周期境界条件の下での高速多重極展開法 (FMM) による静電相互作用計算では、対象となる基本セルが立方体あるいはそれに近い形状でないと、計算精度や計算速度が低下してしまうという大きな問題がある。本研究では、様々な形状の対象系に対して FMM が高精度かつ高効率に実行できるように、FMM の Ewald 和の部分について拡張を行った。

多数の粒子を取り扱う大規模分子動力学(MD)計算においては、静電相互作用計算がホットスポットである。静電相互作用を計算量オーダー $N$ で実行可能なアルゴリズムとして FMM が知られている[1]。FMM では隣接ノード間の通信が主であるため、通信負荷の観点からも優れたアルゴリズムである。我々も FMM を高並列用の汎用 MD ソフト MODYLAS[2]に実装し大規模 MD 計算を実施してきた。さらに従来の FMM では定式化されていなかった圧力テンソル表式の導出[3]なども行い、ソフトウェアの汎用化に努めている。

FMM では基本セルを階層的に分割したサブセルを用いる。最小のサブセル内の電荷を多極子モーメントに変換し (この操作を P2M と呼ぶ)、それらをより大きなサブセルにまとめ (M2M)、それらの展開中心を他のサブセルにシフトさせて局所展開係数を評価し (M2L)、それをより小さなサブセルに細分化し (L2L)、最終的に得られた最小サブセルの局所展開係数を用いて粒子との相互作用を計算する (L2P)。このとき、M2L において、誤差が FMM の展開次数の増加とともに 0 に収束するためには、M2L の変換を行う 2 つのサブセル間の距離がサブセルの大きさに比べてある程度大きくなければならないという幾何学的な条件 (well separate 条件と呼ばれる) を満たさなければならない[2]。サブセルが立方体に近い形状の場合、この条件が容易に満足される。しかしながら、辺の長さが著しくことなる異方性の高い形状のサブセルの場合には、この条件は満足されなくなる。この場合、この条件を満足させるために、より遠方のサブセルにのみ M2L を適用し、近隣のサブセルとはより粒度の小さなサブセルを用いて M2L を行うといった計算コストの高くなる方法を用いなければならない。

そこで、このような異方性の高い系において、FMM を効率的に実行するために、従来のように基本セル内の多極子モーメントを M2M によって一つにまとめてしまうのではなく、いくつか残ったままの状態が多極子モーメントについての Ewald 法を行う方法を提案する。これにより well separate 条件を満たす高精度の M2L 演算を行いつつ、粒度の小さな多極子モーメント計算を極力減らすことが可能となり、高い計算効率を実現することができる。

### 参考文献

- [1] L. F. Greengard, In the Rapid Evaluation of Potential Fields in Particle Systems, MIT Press, Cambridge, MA (1988).
- [2] Y. Andoh, *et al.*, *J. Chem. Theory Comput.* **9**, 3201 (2013).
- [3] N. Yoshii, Y. Andoh, S. Okazaki, *J. Comput. Chem.* DOI:10.1002/jcc.25179 (2018).



## 高速多極子展開法 (FMM) をもちいた荷電系の自由エネルギー計算法

○浦野 諒<sup>1</sup>, 吉井 範行<sup>1</sup>, 篠田 渉<sup>1</sup>, 岡崎 進<sup>1</sup><sup>1</sup>名大院工

ryo.urano@chembio.nagoya-u.ac.jp

自由エネルギーは種々の熱力学量の基礎となる重要な量である。自由エネルギーを用いると、たとえば溶液内の溶質の溶解度、結合や吸着過程における分子間相互作用、あるいは分子集合体の構造安定性の評価などが可能となる。これまで熱力学的積分法をはじめ、様々な自由エネルギー計算手法が開発され、コンピュータの性能向上とともに、高精度の計算なされるようになってきた。しかしながら、依然として自由エネルギー計算は計算コストの高い物理量であり、特に多数の原子を含む大規模系の自由エネルギー計算は今日でも容易ではない。本研究では、数百万原子以上からなる大規模系の自由エネルギー計算を可能とするために、オーダー $N$ アルゴリズムである高速多極子展開法 (FMM) を用いた自由エネルギー計算手法を与える。

周期境界条件が課された系は電気的中性を満たさなければならない。しかしながら、生体分子をはじめ、多くの分子は正味の電荷を持っており、このような分子の溶解過程を考えると、系の電気的中性は破綻する。そこで対処法として、Particle Mesh Ewald (PME)法による静電相互作用計算を行う場合には、一様な background charge(BC)が系に分布するとみなし、電気的中性を満足させる方法が用いられてきた。一方、FMM については、我々の知る限り、この取扱いについての議論がなされていない。そこで、本研究では、まず電気的中性の破れた系の静電相互作用をFMMを用いて評価するための表式を導出した。これより、従来のFMMと比較して幾つかの追加項が必要であることが分かる。次に、熱力学的積分法において必要となる表式を導いた。そこでは、溶質溶媒間相互作用をオンからオフへと徐々に切り替える(図1)。このためのカップリングパラメータを含んだ表式を導出した。このとき電荷を持つ溶質とBCを同時に溶媒からデカップルさせる。これにより個々の系の電気的中性を満足させる。なお、溶質溶媒間相互作用へのイメージセルからの寄与は、FMMとPME法いずれもEwald和によって取り込むが、今回示す方法の方がPME法を用いた場合よりも大幅に効率的であることが明らかとなった。最後に、得られた表式を用いて、イオンの溶媒和の自由エネルギー計算を我々の開発するMDソフトMODYLAS[1]によって行った。本講演においてFMMと従来のPME法との計算結果を、計算精度や計算速度の観点から比較する。

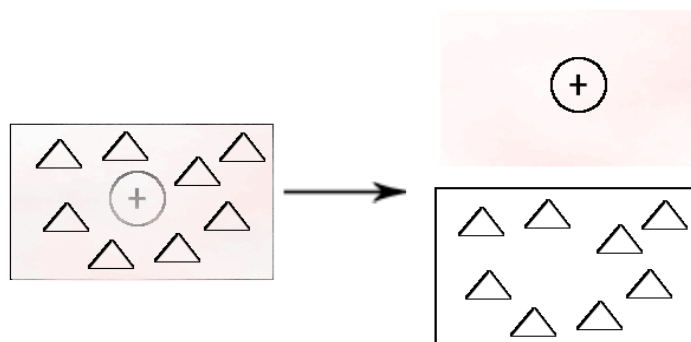


図1. 正電荷を持った溶質(⊕)と溶媒(△)および background charge(BC)分布(ピンク)からなる系. 左: 溶質+BCと溶媒が相互作用する. 右: 溶質+BCと溶媒が相互作用しない.

**Reference:**

[1] Y. Andoh, *et al.*, *J. Chem. Theory Comput.* 9, 3201-3209 (2013).

## ガラス状高分子 PMMA の衝撃破壊に関する分子論的研究

○藤本和士<sup>1</sup>, 服部智成<sup>1</sup>, 篠田 渉<sup>1</sup>, 岡崎 進<sup>1</sup><sup>1</sup>名大院工

k-fuji@chembio.nagoya-u.ac.jp

## 1. はじめに

高分子の破壊機構を分子レベルから取り扱った研究例は、知りうる限りあまり行われておらず、分子のズレや化学結合の切断といった高分子破壊メカニズムの詳細について明らかになっていない。しかしながら、高分子破壊メカニズムの理解は、タフな高分子材料を設計する上で必要となってくる。そこで、我々は全原子分子動力学 (MD) 計算を行い、高分子の破壊機構を原子・分子レベルから明らかにしようとしている。

破壊の MD 計算を行うためには、ポテンシャル関数に化学結合の切断を取り込まなければならないが、通常のポテンシャル関数では化学結合切断を取り扱うことはできない。そのため、化学結合切断を取り扱うことができるポテンシャル関数の開発が必要不可欠となってくる。我々は PE, PMMA, PC, PS の新規ポテンシャルを開発しており、第 19 回理論化学討論会で報告した。本討論会では、開発したポテンシャルを用いて、市販されている PMMA を模擬した破壊の全原子分子 MD 計算を行った結果について報告する。

## 2. 計算手法

破断の全原子分子 MD 計算では、我々が開発した C-C 結合のポテンシャルとして、

$$V_{\text{C-C bond}} = \{D - V_{\text{C-C angle}}(\theta)\} [1 - \exp\{-a(r - r_0) - b(r - r_0)^2\}]^2$$

$$V_{\text{C-C angle}}(\theta) = k_1(\theta_1 - \theta_0)^2 + k_2(\theta_2 - \theta_0)^2 + k_3(\theta_3 - \theta_0)^2 + k_4(\theta_4 - \theta_0)^2$$

を用いた。Lennard-Jones 相互作用、Coulomb 相互作用などの C-C 結合以外のポテンシャルには OPLS-AA を用いた。これらの MD 計算は MODYLAS[1]を用いて行った。

## 3. 計算結果

PMMA 系について実験値の分子量分布(Mw/Mn = 1.9)を再現する系の作成に成功し、実際の破壊現象と同じ時間オーダーである 10 m/sec で引っ張り計算を行った。20%ほど延伸したところで、降伏点を迎えた。その後、延伸するにつれて、化学結合を切りながら伸びていき、最終的に系が二つに分かれ応力が 0 になった。ここで注目すべきは、延伸している間の最大応力は降伏応力であるところである。つまり、ひとたび、降伏応力に達すれば、系は耐えきれず、破壊してしまうことが明らかとなった。その他詳細については当日報告する。

## 参考文献

1. Andoh, Y. *et al.* MODYLAS: A Highly Parallelized General-Purpose Molecular Dynamics Simulation Program for Large-Scale Systems with Long-Range Forces Calculated by Fast Multipole Method (FMM) and Highly Scalable Fine-Grained New Parallel Processing Algorithms. *J. Chem. Theory Comput.* **9**, 32013209 (2013)

## オーダー $N$ 法を用いた MD/DFT 自己無撞着法による 分子力場構築

○石塚 良介<sup>1,2</sup>, 尾崎 泰助<sup>3</sup>, 松林 伸幸<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 阪大院基礎工, <sup>2</sup> 京大 ESICB, <sup>3</sup> 東大物性研

ryo.ishizuka@cheng.es.osaka-u.ac.jp

分子動力学 (MD) シミュレーションの可否を左右する分子力場の構築は、液体と固体を問わずシミュレーション研究の中核をなす問題である。我々はイオン液体や溶融塩で顕著に見られる電荷移動や分極効果を分子力場に反映させることを目的として、MD と密度汎関数理論 (DFT) を連成した MD/DFT 自己無撞着法を提案した[1,2]。本手法は次のステップからなる。1) 改善したい力場を用いた MD シミュレーション、2) MD トラジェクトリからサンプルした液体構造を用いて DFT 計算を行い、得られた電子密度のフィッティングから力場に用いる固定電荷を更新、3) 更新した電荷を用いて再度 MD シミュレーションを行い更新前後の MD の物性値が収束するまで2)と3)を自己無撞着に繰り返す。これまでの、MD/DFT 自己無撞着法は MD トラジェクトリから取り出した数百原子からなるクラスターの DFT 計算から電荷を決定していた。しかし、クラスターで固定電荷に反映させることが出来るのは第一溶媒和圏からの溶媒効果のみであり、高次の溶媒和構造をもつ複雑な液体系への応用は困難であった。そこで本研究では近年急速に発展している大規模系の DFT 計算手法であるオーダー $N$ 法を本手法に応用し、数千原子からなる液体構造まるごとからの固定電荷フィッティングを可能にした (図 1)。

本手法を 1000 分子からなる TIP3P と SPC/E の水に応用し、純水中の酸素の原子部分電荷を計算した (図 2)。DFT に用いる水の液体構造は、温度 300 K・圧力 1bar の  $NPT$  シミュレーションからサンプルし、オーダー $N$ 法は OpenMX に搭載されている分割統治法を用いた。図 2 から酸素の原子部分電荷は一回の更新で収束していることがわかる。更に TIP3P と SPC/E とともに液体中では、気相中の電荷 (step 0) よりも負に小さい値を示している。本発表では、更新後の電荷が水の物性に与える影響と本手法のイオン液体への応用についても議論する。

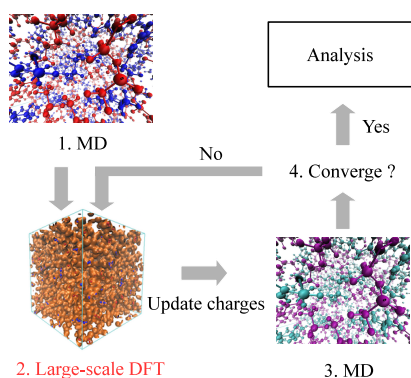


図 1 オーダー $N$ 法を用いた  
MD/DFT 自己無撞着法

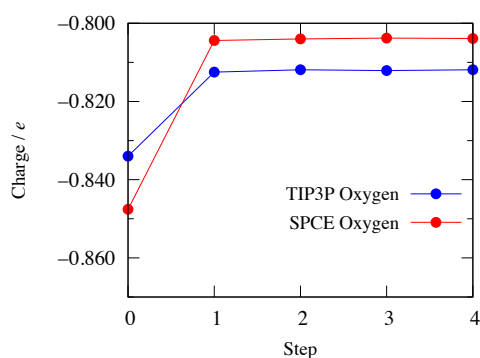


図 2 酸素原子の原子部分電荷  
の更新回数依存性

### 参考文献

- [1] R. Ishizuka and N. Matubayasi, *J. Chem. Theory and Comput.* **12**, 804-811 (2016)  
 [2] R. Ishizuka and N. Matubayasi, *J. Comput. Chem.* **38**, 2559-2569 (2017)

## 拡張型 QM/MM 法の方法論開発とその応用

○高橋英明<sup>1</sup>, 神戸宏之<sup>1</sup>, 森田明弘<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 東北大院理, <sup>2</sup> 京大 ESICB

hideaki@m.tohoku.ac.jp

【緒言】 溶液系に対する QM/MM シミュレーションにおいて、溶質分子のみならずその近傍の溶媒分子も QM 領域に含めるような拡張型の QM/MM シミュレーションは、溶質-溶媒間の交換反発や電荷移動型の分極を再現する有効な方法である。しかし、QM の溶媒を溶質の近傍に拘束することは、QM 溶媒と MM 溶媒の混合のエントロピーを排除するものであり、この影響を軽減することが拡張型 QM/MM 法の成否において重要である。我々は、QM 溶媒と MM 溶媒の力場が一致する極限で拘束ポテンシャルの統計量に対する影響が消滅することを方法論開発の第一原理とした。我々は従来法と比較して、よりシンプルな方法を開発し H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> の水和構造の計算に応用したので報告する[1]。

【方法論】 我々の拡張型 QM/MM 法では、溶質近傍に存在する QM の溶媒分子に対して 1 体の拘束(bias)ポテンシャルを印加する。このシミュレーションにおける物理量  $P$  の統計平均を  $\langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{QM/MM}}$  とする。また、近傍の溶媒分子を MM 力場で記述する通常の QM/MM 法において、拘束ポテンシャルを印加する場合としない場合の  $P$  の統計平均を、それぞれ  $\langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{MM/MM}}$  及び  $\langle P \rangle^{\text{MM/MM}}$  とする。すると、拘束ポテンシャルの影響を補正した拡張型 QM/MM 法による  $P$  の統計平均  $\langle P \rangle^{\text{QM/MM}}$  は、

$$\langle P \rangle^{\text{QM/MM}} = \langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{QM/MM}} + \langle P \rangle^{\text{MM/MM}} - \langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{MM/MM}} \quad (1)$$

と書ける。式(1)によれば、緒言の第一原理が満たされるだけでなく、シミュレーション中のエネルギーや力の連続性、運動量の保存が保証されることも明らかである。また、通常の QM/MM のソースコードがあれば、式(1)を実装することは極めて容易である。

【計算の詳細】 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> とその近傍の 4 つの水分子を KS-DFT で記述し、残りの 495 個の溶媒水分子を SPC/E モデルで表す拡張型 QM/MM シミュレーションを実施し、式(1)によって溶質周りの水分子の酸素の動径分布関数(RDF)を構築した。QM 領域の交換相関ポテンシャルは BLYP 汎関数で計算し、式(1)の右辺の統計平均を 200 ps の QM/MM シミュレーションにより算出した。熱力学条件は、 $T=300$  K,  $\rho=1.0$  g/cm<sup>3</sup> とした。

【結果と考察】 図 1 に溶質-溶媒間の O-O の RDF を示した。図 1 の凡例の上から 4 つは、式(1)の 4 つの項 (左から右) にそれぞれ対応している。この系では、 $R(\text{O-O})=3.5$  Å において 4 つの溶媒分子に拘束ポテンシャルを印加しており、この影響により式(1)の右辺第 1 項と 3 項の RDF の  $R(\text{O-O})=3.5$  Å 付近に不自然な曲線部分が発生する。しかし、式(1)の補正の恩恵により "W(QM)/W(MM)" の RDF においては、このエラーが消滅することが分かる。また、この結果は、AIMD[2]の与える RDF と良く一致しており、本方法の有効性が示された。

### 【参考文献】

- [1] H. Takahashi, et al J. Chem. Phys. **148**, 134119 (2018).  
 [2] Y.-L. S. Tse, et al, J. Chem. Phys. **142**, 014104 (2015).

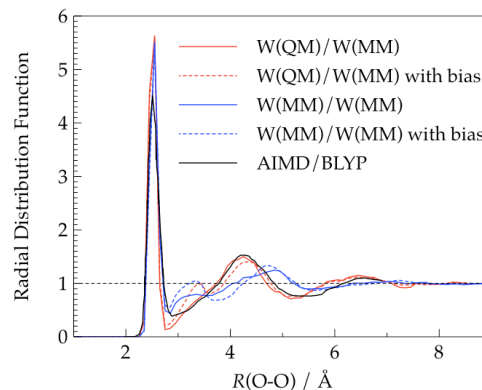


図 1 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>-水分子間の O-O の RDF。AIMD の結果は文献[2]より引用。