

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:

○諫田 克哉(1)、奥出 信一郎(1)、西原 英一郎(1)、緒方 浩二(1)、畠山 允(1)、村端 晋一(1)

理研における所属研究室名:

(1) 科技ハブ産連本部バトンゾーン研究推進プログラム中村特別研究室

## 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

本研究課題は、原理解明が期待され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明に取り組む。具体的には次の4課題に取り組む; (1)“海藻由来の高光耐久性色素に関する反応場揺らぎの理論研究”、(2)“光合成の水分解中心  $Mn_4Ca$  クラスタに関する電荷と正孔移動の理論研究”、(3)“光合成蛋白質 PSII の光捕集機能の解析”、(4)“光機能性分子ジアリールエテンの新規化合物に関する理論的研究”

## 1-1. 海藻由来の高光耐久性色素に関する反応場揺らぎの理論的研究(畠山)

紅藻由来の生体色素ポルフィラ-334 (図 1 a) は、高い光吸収能と光耐久性を併せ持ち、生体の光損傷やラジカル種を抑制する機能性分子として知られている。その機能は、高効率な脱励起や周囲溶媒へのエネルギー拡散およびラジカル消去能に由来すると考えられており、医薬品へも展開・開発されている。

ポルフィラ-334 の医薬品展開と並行して、基礎的な物性研究や光耐久性の機構研究も実施されている。分光学的な解析から、ポルフィラ-334 の光励起状態は無輻射の内部転換によって基底状態へ緩和することが示唆されている [J. Photochem. Photobio. B: Bio., 2000, 56, 139-144]。ポルフィラ-334 のより詳細な議論として、その高い光耐久性を分子構造や電子状態へと関連付ける展開が期待されている。

本グループではこれまで、ポルフィラ-334 の機能解明を目指して、その電子状態や溶媒和構造の解析に他研究グループと共同で取り組んできた。その結果、水和したポルフィラ-334 の第一原理分子動力学シミュレーションから (図 1 b)、ポルフィラ-334 と溶媒水分子が協調する振動モードを見出し、光励起後のポルフィラ-334 から溶媒へエネルギー拡散する様子を報告してきた [Phys. Chem. Chem. Phys., 2017, 19,

15745-15753]。

本課題では、ポルフィラ-334 に関する先行研究の拡充として、光励起直後の電子状態と分子構造について量子化学計算を実施した。光励起後の詳細解明により、先行研究によるエネルギー拡散の様子と併せて、ポルフィラ-334 の包括的な理解を目指した。

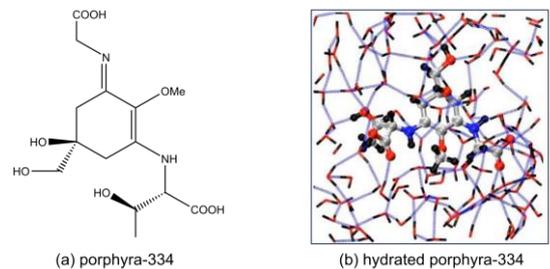


図 1. (a) ポルフィラン-344 分子構造、(b) 水和ポルフィラ-344 の構造スナップショット

1-2. 光合成の水分解中心  $Mn_4Ca$  クラスタに関する電荷と正孔移動の理論研究(畠山)

$Mn_4Ca$  クラスタ (図 2 a) は、植物や藍藻における光合成タンパク質複合体 Photosystem II (PSII) の水分解中心である [Nature, 2015, 517, 99-103]。 $Mn_4Ca$  クラスタはまた、水分解反応の遠因である PSII の光誘起電荷分離とも関連し、その正電荷側を担当する。具体的には、PSII 内で光酸化した色素から電子欠損 (正孔) を正電荷として受け取り、正孔の酸化力で水分解反応を駆動しつつ、水由来のプロトンを正電荷として PSII 外部へと放出する (図 2 b)。その機能解明に向けて、 $Mn_4Ca$  クラスタの構造および電子状態の解明が期待されている。

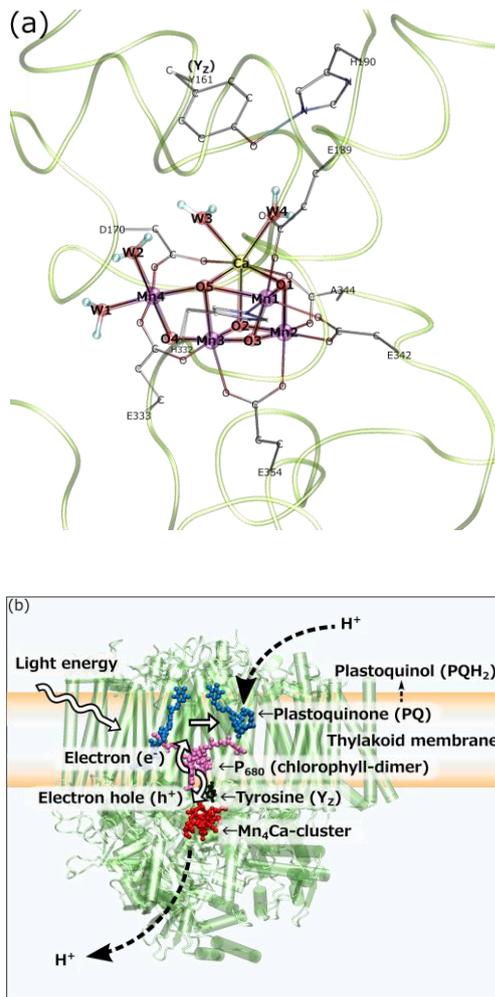


図 2. (a)  $Mn_4Ca$  クラスタと周辺残基の構造模式図、(b) 光合成タンパク質複合体における光誘起電荷分離の模式図

$Mn_4Ca$  クラスタは、光誘起電荷分離の過程で、水分解の開始剤である正孔と生成物であるプロトンがそれぞれ出入りする。この点で、正孔とプロトンを静電相互作用によって律する支配因子として、 $Mn_4Ca$  クラスタの電荷が注目される。正孔とプロトンの制御に適した  $Mn_4Ca$  クラスタ電荷は、一見すると、中性が予想される。これは、中性の  $Mn_4Ca$  クラスタ電荷は正孔とプロトンの両方に静電反発せず、それらの出入りを阻害しえないためである。しかし実際には、 $Mn_4Ca$  クラスタの電荷は必ずしも中性という訳ではない。これは、正孔とプロトンの出入りが  $Mn_4Ca$  クラスタの電荷を変動させうるためである。より具体的には、正孔とプロトンの出入りは必ずしも常に 1 対 1 の量論比で起こる訳ではなく、結果として  $Mn_4Ca$  クラスタの電荷は振動的に変化することが知られている [PNAS, 2012, 109, 16035-16040]。この事実は、

$Mn_4Ca$  クラスタから正孔やプロトンへの静電相互作用も振動することを意味しており、 $Mn_4Ca$  クラスタの電荷について慎重な調査が望まれている。

本課題では、 $Mn_4Ca$  クラスタの電荷解明を目指して、 $Mn_4Ca$  クラスタの量子化学計算と電荷の解析に取り組んだ。具体的には、電荷で差別化された  $Mn_4Ca$  クラスタの各計算モデルについて、酸化還元電位の実験値と無矛盾な電荷モデルを検討した。電荷によるモデルの差別化は、 $Mn_4Ca$  クラスタの Mn 酸化数や脱プロトン化状態で考慮し、特に含有水配位子の脱プロトン化状態について重点的に検討した。

### 1-3. 光合成蛋白質 PSII の光捕集機能の解析 (緒方)

光合成の初期過程を担っている PSII 蛋白質はチラコイド膜中に二量体で存在し、光のエネルギーを利用して水の分解反応を行っている。この反応は  $Mn_4O_5Ca$  クラスタを中心とする OEC で行われている。PSII で行われる水の分解反応は、太陽光だけを利用して進むことから、それを模倣した新たなクリーンエネルギー開発への期待により、様々な分野の研究者によってその機構の解明の試みが行われている。しかし、その水の分解機構があまりにも複雑なために、反応機構の詳細はまだ解っていない。従って、その反応機構の一刻も早い解明が望まれている。

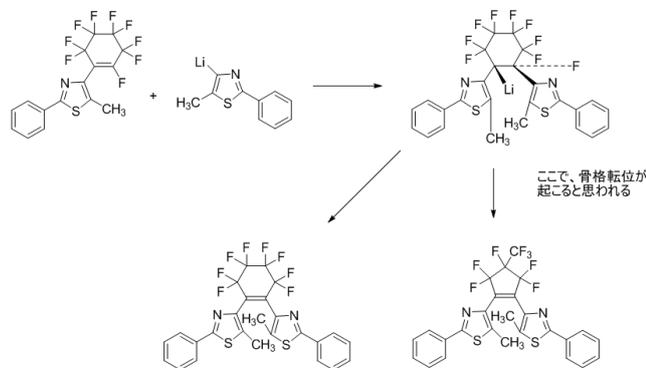
我々の研究室は、PSII 複合体の水の分解反応機構の解明を目指し、分子動力学シミュレーションを用いた熱力学的挙動の解析などを行ってきた。その中で、分解される水の供給経路の同定などを行った。本研究課題においては、今まで行った分子動力学シミュレーションのトラジェクトリを用いて、光捕集によるエネルギーの移動経路を同定し、その機能の解析を行う試みを行った。この解析から、光捕集のメカニズムの解明が期待される。

### 1-4. 光機能性分子ジアリールエテンの新規化合物に関する理論的研究(奥出)

ジアリールエテンは、光の照射により開環体と閉環体とを可逆的に変化する化合物である。この誘導体として様々な化合物が報告されており、それらの結晶は光の照射による分子構造の変化が結晶全体のマクロな性質の変化を誘起するという大変興味深い性質を持っている。

多数のジアリールエテン誘導体の中で、開始物質は6

員環を持つ構造であるのに対し、付加反応後に5員環構造に変化したものが4割程度見出される(下図参照)。また、付加する官能基を変えた場合、5員環構造をもつものの割合は変化する。このように、付加反応時に6員環構造が変化して5員環構造が形成される反応は、現時点では理論計



算による反応機構の研究が報告されておらず大変興味深い。密度汎関数法を用いて、この反応機構を調べた。予備的な計算で、ペルフルオロシクロヘキセンの二重結合についている二つのF原子のうちの一つをLiに置換したところ、六員環から五員環への骨格転位の活性化エネルギーが大幅に下がった。遷移状態において結合次数を計算したが、結果は、Li が六員環に電子を押し込み、六員環内の化学結合が柔軟になり、活性化エネルギー低下したという事を示唆する。一方、実験は、この、F→Li の置換反応よりは、むしろ図に示した反応が起きている可能性が高い事を明らかにした(日本化学会第99春季年会2019年3月19日 兵庫県神戸市で口頭発表)。今後、可能性のある反応経路をしらみつぶしに探し、詳細を明らかにしていく。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

### 2-1. 海藻由来の高光耐久性色素に関する反応場揺らぎの理論的研究

本課題では、BW-MPC に導入されている Gaussian16 パッケージを利用して、ポルフィラ-344 の励起状態計算を実施した。

Gaussian16 の励起状態計算では、Time-Dependent Density Functional Theory ( TDDFT ) 、 Symmetry-Adapted Cluster Configurational-Interaction ( SAC-CI ) および Complete Active Space Self-Consistent Field ( CAS-SCF ) を利用した。また、TDDFT による核座標微分を利用して、励起状態の最適化構造も解析した。加えて、ポルフィラ-344 の水和環境を考慮するために、

Polarizable Continuum Model ( PCM ) を利用した。

### 2-2. 光合成の水分解中心 Mn<sub>4</sub>Ca クラスターに関する電荷と正孔移動の理論研究

本課題では、BW-MPC に導入されている Gaussian16 パッケージを利用して、Mn<sub>4</sub>Ca クラスターの量子化学計算に取り組んだ。

実際の計算は、所謂クラスターモデルの要領で、Mn<sub>4</sub>Ca クラスターと周辺残基を一体とした複合体について実施した。原子核の初期座標には安定状態の結晶構造 (PDB:4UB6) を参照した。その結晶構造に基づいて、構成原子数が 440-460 程度の複合体モデルを検討した。このサイズは、Mn<sub>4</sub>Ca クラスターから約 10Å 以内の残基をほぼ全て含めたものに相当する (ペプチド鎖の連続性のために 10Å 以遠のアミノ酸も一部考慮した)。モデルサイズには大 (約 460 原子) 中 (約 450 原子) 小 (約 440 原子) の 3 種を考慮し、サイズ依存性を検討した。量子化学計算には DFT 法を利用し、DFT 汎関数として B3LYP、wB97XD、M06 を適用し汎関数依存性を検討した。DFT 法を利用して原子核座標を最適化した。

実際の作業としては、Mn<sub>4</sub>Ca クラスターの酸化還元電位を量子化学計算し、実験値と無矛盾な計算モデルを検討した。特に、Mn<sub>4</sub>Ca クラスターから近傍のクロシン (Y<sub>Z</sub>) への電位差に注目し、電位差の符号について実験と計算を定性的に比較する。Y<sub>Z</sub> は光酸化色素から Mn<sub>4</sub>Ca クラスターへの正孔移動を中継し (図 3)、Mn<sub>4</sub>Ca クラスターとの電位差が実験的に解析されている [Acc. Chem. Res., 2009, 42, 1861-1870]。それを利用して、実験と無矛盾な Mn<sub>4</sub>Ca クラスターの計算モデルを検討した。

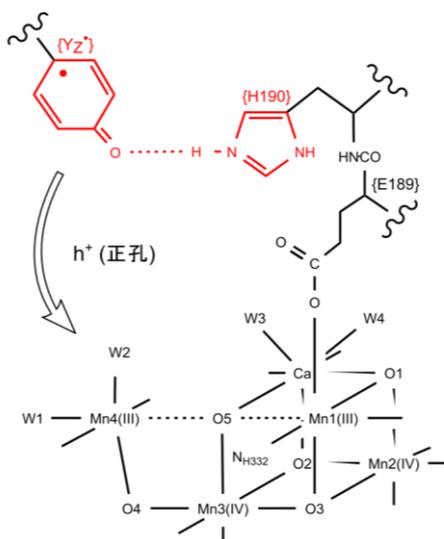


図 3. Mn<sub>4</sub>Ca クラスターへの正孔移動模式図

Mn<sub>4</sub>Ca クラスターのモデルバリエーションには、上述のモデルサイズに加えて、電荷を検討した。電荷のバリエーション元には、Mn<sub>4</sub>Ca クラスターの水配位子の脱プロトン化状態や、ヒスチジン等アミノ酸のプロトン化状態を考慮した。電荷は系の電子数にも依存するが、こちらは Mn 酸化数の X 線分光からよく解析されているため [Coord. Chem. Rev., 2009, 252, 318-335]、それに基づいた電子数を量子化学計算のインプットとして利用した。

### 2-3. 光合成蛋白質 PSII の光捕集機能の解析 (緒方)

分子動力学準備として、クロロフィル a とクロロフィル b の遷移双極子モーメントを時間依存密度汎関数法(TDDFT)により算出することを行った。この時、クロロフィル a(CLA)とクロロフィル b(CHL)に結合しているフィトール部分はコンフォメーション違いによる遷移双極子モーメントへの影響は小さいが、周りの環境に大きく影響されることが König と Neugebauer により報告されている(Phys. Chem. Chem. Phys., 13, 10475-10490, 2011)。このことを確認するために、様々なフィトール部分のコンフォメーションを持つ CLA と CHL、各 10 個のモデルに対して、また、フィトール部分を削除したモデル、合計 11 個のモデルに対して B3LYP/cc-pVTZ レベルで TDDFT の計算を行い、遷移双極子モーメントを求めた。

更に、CLA 及び CHL に配位しているアミノ酸、又は、水、脂質に関して、遷移双極子モーメントの違いが生じるかどうか調査を行った。その為に、アミノ酸、又

は、水、脂質を図の手前、及び、奥に分子を配置した二通りの CLA 及び CHL のモデルの作成を行い、TDDFT 計算を行った。

### 2-4. 光機能性分子ジアルキルエテンの新規化合物に関する理論的研究

この課題では、GW-MPC に導入されている Gaussian16 パッケージを利用した。第一原理量子化学計算を実施して、反応経路を探索した。

Gaussian16 による反応経路探索、特に、遷移状態探索においては、反応物の形状を手動で次第に変えていく方法で、まずは、大体の遷移状態の構造を探し、最終的には、自動化された遷移状態探索(Gaussian16 の OPT=TS コマンド等)で、正確な遷移状態の構造を探索する、という方法が一般的であるが、現時点では、遷移状態探索の方法、反応経路探索の方法に関しては、万能のルーチン化された方法は未だ確立しておらず、相当な試行錯誤が必要である。

特に、現在取り組んでいる化学反応は、今までに類例がないものであり、本研究では、新しいタイプの化学反応のメカニズムが発見される可能性もある。

## 3. 結果

### 3-1. 海藻由来の高光耐久性色素に関する反応場揺らぎの理論的研究(畠山)

ポルフィラ-344 の量子化学計算から、光吸収に活性な  $\pi\pi^*$  励起状態が基底状態と容易にエネルギー近接しうること、およびそれを可能にする分子内屈曲モードを見出した(図 4)。結果として、実験から示唆されていた速い内部転換について、理論計算からも支持することが出来た。

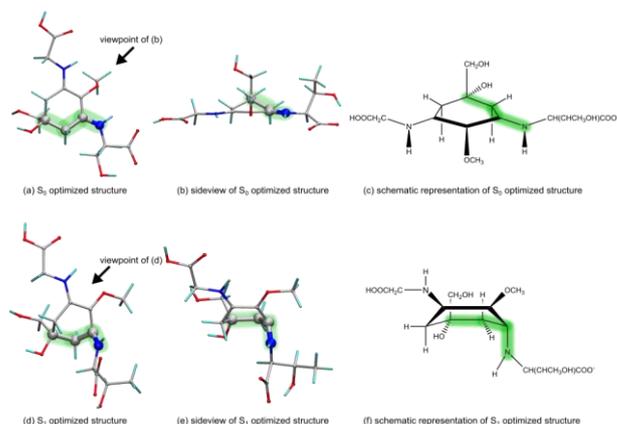


図 4. (a-c) ポルフィラ-344 の基底状態最適化構造、(d-f) ポルピラン-344 の  $\pi\pi^*$  励起状態最適化構造

ポルフィラ-344 の分子内屈曲モードは、 $\pi\pi^*$  励起状態におけるポルフィラ-344 の最適化構造から示唆された。 $\pi\pi^*$  励起状態の最適化構造は分子全体が曲がった形となり、基底状態の分子内  $\pi$  共役を反映した平面構造とは大きく異なっていた。それら  $\pi\pi^*$  励起状態と基底状態の違いにより、**Franck-Condon** 励起後の構造緩和によって二状態のエネルギーが近接する様子が、量子化学計算から得られた (図 5)。加えて、 $\pi\pi^*$  励起状態のエネルギーはその最適化構造においても基底状態のエネルギーより高く、 $\pi\pi^*$  励起状態から基底状態への緩和を常に期待することが出来た。以上の結果は、ポルフィラ-344 における光励起状態から基底状態への内部転換を支持するものであった。結果の詳細は下記の雑誌に現在投稿中である (*Phys. Chem. Chem. Phys.*, submitted)。

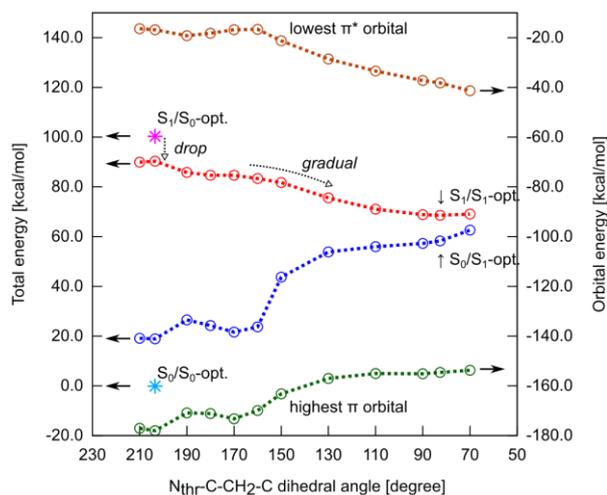


図 5. TDDFT (B3LYP) によるポルフィラ-344 の基底状態および  $\pi\pi^*$  励起状態のエネルギーダイアグラム

### 3-2. 光合成の水分解中心 $Mn_4Ca$ クラスタに関する電荷と正孔移動の理論研究(畠山)

$Mn_4Ca$  クラスタの量子化学計算から、定常状態の電荷は負 (-1) であることが示唆された。これは、当該の電荷モデルのみが近傍チロシン ( $Y_z$ ) との酸化還元電位差を負とし、実験事実と無矛盾になったためである。

電荷が負 (-1) の  $Mn_4Ca$  クラスタは、Mn 配位水が脱プロトン状態 ( $OH^-$ ) のモデルとして実現された。これにより、配位水が水基質の候補として示唆された。また、定常状態の電荷が負 (-1) という結果は、水分解機構の先行研究を支持するものであった [Curr. Opin. Chem. Biol., 2016, 31, 113-119]。他方、定常状態の電荷が中性 (0) の場合は、 $Y_z$  との電位差が正となり、 $Y_z$  から  $Mn_4Ca$  クラスタへの正孔移

動が困難となることが示唆された。

結果の詳細を現在投稿準備中である。

### 3-3. 光合成蛋白質 PSII の光捕集機能の解析(緒方)

CLA 及び CHL の遷移双極子モーメントの向きはフィトール部分のコンフォメーションに関わらず、同じ方向を向いていることが解る (表 1)。

表 1 遷移双極子モーメントの比較<sup>1</sup>

分子	平均(°)	最大値(°)
CLA	1.62	2.32
CHL	2.81	8.09

<sup>1</sup> フィトール部分トランケート体との遷移双極子モーメントの方向の比較

遷移双極子モーメントの方向の違いは最大で 8.09° であった。この値はほとんど同じ方向であると言える。更に、配位している分子の種類に影響がなく、遷移双極子モーメントの向きがほぼ同じである (表 2)。

表 2 遷移双極子モーメントの比較<sup>1</sup>

分子	CLA(°)		CHL(°)	
	#1	#2	#1	#2
N-C=O	4.84	2.03	2.53	1.75
COO	9.15	6.50	4.09	8.00
HID	2.79	3.29	1.02	1.91
HIE	9.47	1.45	5.55	1.10
PO4	5.06	4.25	7.35	6.78
WAT	4.21	4.60	8.10	3.27

<sup>1</sup> #1 と #2 は配位している分子の位置によるコンフォメーションを示す。

この表から遷移双極子モーメントの方向はフィトール部分のコンフォメーションの違いによる遷移双極子モーメントの方向の違いと同じように配位している分子、並びにその位置に関わらず、遷移双極子モーメントの方向がほぼ同じ向きであることが解る。これらのことから、CLA と CHL においては、ポルフィリン環で得られた遷移双極子モーメントの方向とほぼ同じであることが示された。

これらの結果から、遷移双極子モーメントの方向はほぼ一定であり、これらの値を用いることにより PSII

に結合している CLA と CHL の遷移双極子モーメントの向きを得ることが出来る。この結果を用いて、PSII 内におけるエネルギー遷移の最適なパスを求めることが出来ることが出来、光合成反応の解明が期待される。

#### 4. まとめ

##### 4-1. 海藻由来の高光耐久性色素に関する反応場揺らぎの理論的研究(畠山)

ポルフィラ-344 の高い光耐久性を説明する一端として、励起状態から基底状態への内部転換を量子化学計算から支持することが出来た。水和ポルフィラに関する第一原理分子動力学シミュレーションの先行研究と併せて、光励起から内部転換を経てエネルギー拡散するまでの一連の流れを見出すことが出来た。

##### 4-2. 光合成の水分解中心 $Mn_4Ca$ クラスタに関する電荷と正孔移動の理論研究(畠山)

$Mn_4Ca$  クラスタは定常状態において電荷が負(-1)であることを量子化学計算から明らかにした。これは、 $Mn_4Ca$  クラスタと正孔の静電引力が光誘起電荷分離に必須であることを示唆しており、 $Mn_4Ca$  クラスタの電荷を電荷分離過程の支配因子として見出すことが出来た。また、前述の通り、光誘起電荷分離では  $Mn_4Ca$  クラスタ電荷は振動するため、定常状態の負電荷がその後どう振動するのか、さらなる解析が期待される。

##### 4-3. 光合成蛋白質 PSII の光捕集機能の解析(緒方)

今回の結果から遷移双極子モーメントの方向がほぼ一定であることが解った。この結果を用いることにより、PSII 内における CLA と CHL の遷移双極子モーメントの向きからそのエネルギー遷移の最適なパスが解る可能性がある。

#### 5. 今後の計画・展望

##### 5-1. 海藻由来の高光耐久性色素に関する反応場揺らぎの理論的研究(畠山)

本課題でポルフィラ-344 について見出した内部転換は、他の色素にも見られる特徴でもある。よって、ポルフィラ-344 の高い光耐久性をより特徴付ける議論として、内部転換の寄与率を他色素の例とも比較する展開が期待される。

本課題ではまた、励起状態の構造最適化計算に TDDFT を利用した都合上、励起状態と基底状態がエネルギー交差する点と前後の分子運動は追跡出来なかった。こ

れを補完する展開として、励起状態におけるポルフィラ-344 の運動について、Surface Hopping 等を利用した第一原理分子動力学シミュレーションが期待される。

##### 5-2. 光合成の水分解中心 $Mn_4Ca$ クラスタに関する電荷と正孔移動の理論研究(畠山)

本課題で実施した  $Mn_4Ca$  クラスタの量子化学計算について、2019 年度内の論文化を目指していく。

本課題で実施した、電位を参照として  $Mn_4Ca$  クラスタの電荷を決めるアプローチは、水分解の中間状態や律速段階における  $Mn_4Ca$  クラスタについても適用可能である。それにより、電荷に基づいた水分解機構の包括的な理解が期待される

##### 5-3. 光合成蛋白質 PSII の光捕集機能の解析(緒方)

CLA と CHL の遷移双極子モーメントの結果からエネルギー遷移の方向が解り、更に、水分解反応を解決するヒントとなることが期待される。この結果と MD シミュレーションと組み合わせることによりエネルギーの移動が解ると考えられる。

平成 30 年度 利用研究成果リスト

【口頭発表】

畠山允、“光合成の酸素発生中心と光電荷分離について”、平成30年理研シンポジウム「計算で物事を理解する予測する」、埼玉、2018.

奥出信一郎・鬼塚梨里・坂本裕紀・波多野絵理・菱田竜也・藤本朱子・森本正和・横島智・内田欣吾・中村振一郎、“ジアリールエテンの合成途上に起こる、シクロヘキセン環からシクロペンテン環への骨格転位に関する理論的研究”、日本化学会第99春季年会、神戸市、2019.