
東京大学 生産技術研究所
北條 博彦

化学生命工学専攻
有機機能材料学特論II

分子モデリングする

モデリングとは？

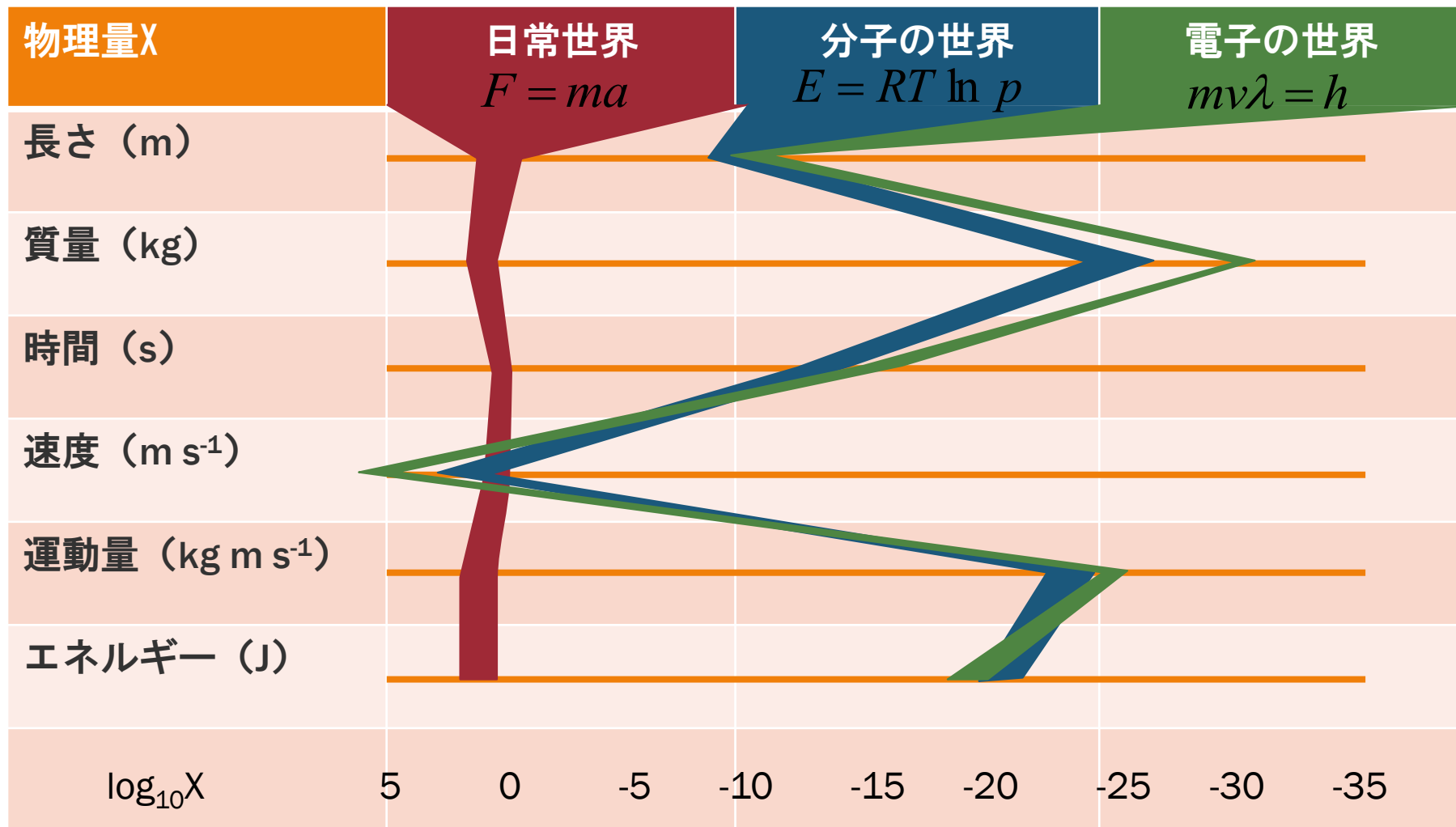
modeling — 模型を作ること

- ・ 模型の観察によって実物を理解する
ex. 飛行機と気流、船と波、etc.

分子モデリング ≡ 計算（機）化学

- ・ 分子模型から分子のはたらきが理解できるのか？
→ 生体分子システムの機構解明や、有機材料のa priori（予見的）設計が可能に！？

化学の世界のスケール



記号からモデルへ

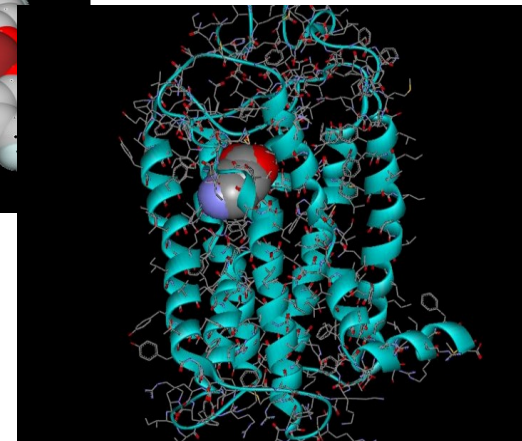
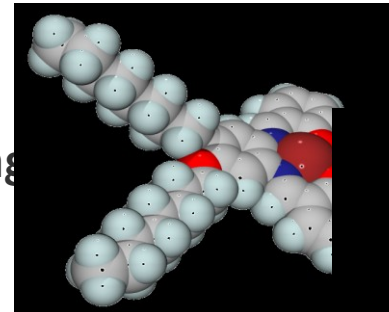
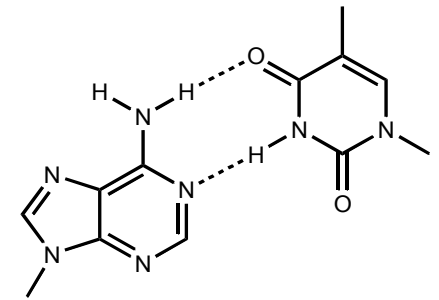
紀元前のギリシャ：Democritosの原子論→物質の性質の違いは $\alpha\tau\omicron\mu\omicron\sigma$ の形の違いが生む

17-18世紀：Daltonの原子説→化学の要素を記号で表した

19世紀以降：分子の概念→共有結合を実線で表した
元素周期表の確立→元素記号

20世紀：分子の立体構造→CPK (Corey-Pauling
Kultun)モデル

20世紀後半～：巨大な分子の構造モデル→コン
ピュータグラフィックス



モデリングの方法論

実験的方法

反応生成物や活性

X線回折法（結合距離、分子配列）

核磁気共鳴法（電子状態、原子間距離）

紫外・可視吸光分光法（電子遷移）

赤外吸光分光法（分子の振動）

マイクロ波吸収分光法（分子の回転）

実験値をもっともよく説明できるようにモデルを組み立てる（帰納的）

結果は実験値を解釈するための理論にもとづいている（規約主義）

理論的方法

分子力学法（静的構造）

分子動力学法（動的構造）

モンテカルロ法（動的構造）

分子軌道法（電子状態）

密度汎関数法（電子状態）

QM/MM（巨大系）

一定の計算条件下での正確な解を与える（演繹的）

現実の単純化によって逆説的に主要因子を探る

理論計算は正しい解を与えるか

よくある誤解：実験結果は事実で、計算結果は架空である

よくある疑問：計算結果は実験値を再現できるのか？

計算化学の捉え方（ゴールの設定）

第1段階：現象の理解

第2段階：実験値の再現、説明

第3段階：実験値の補間、予測

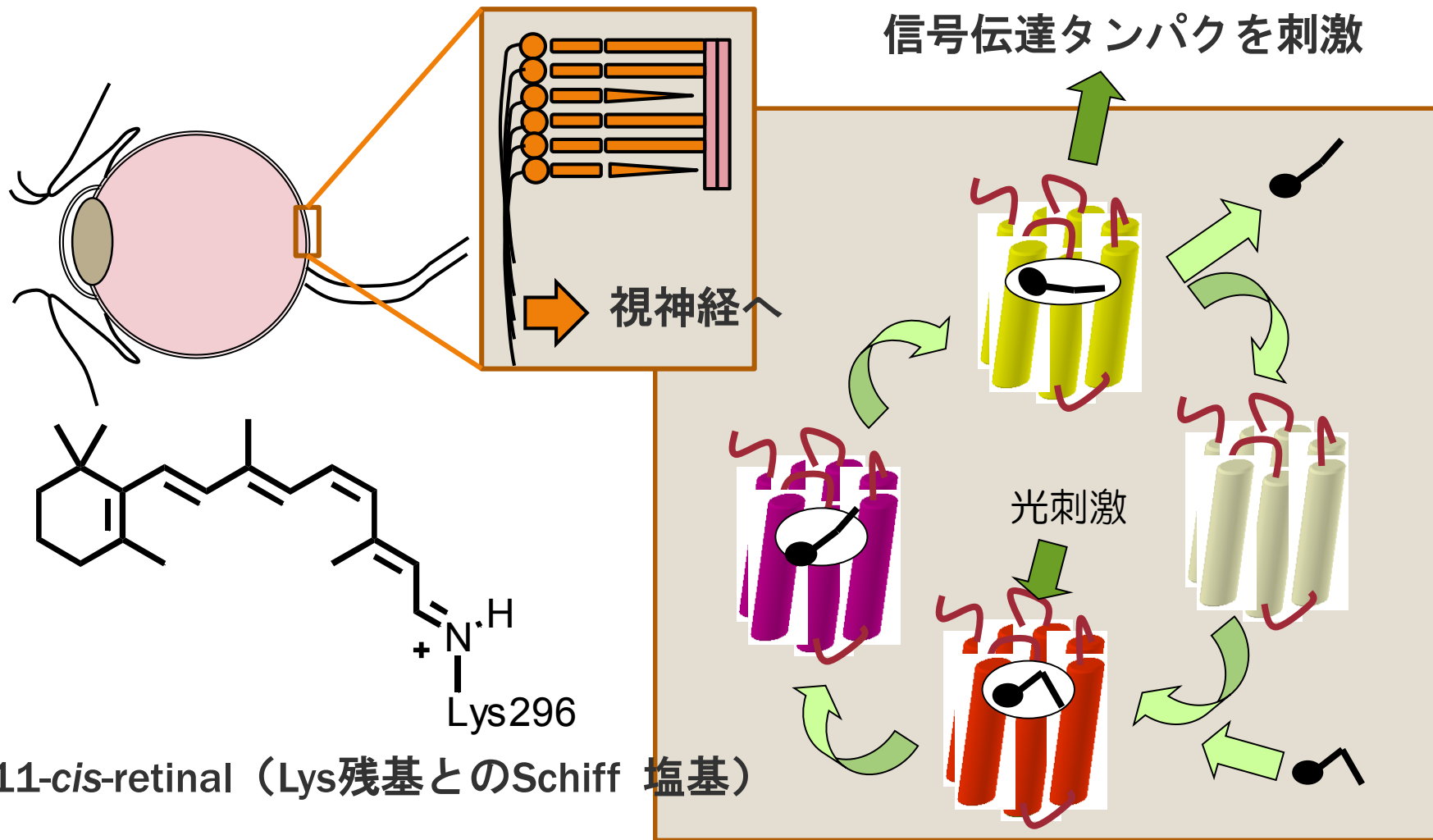
理論は現象のモデル化である

問題を単純化しよう

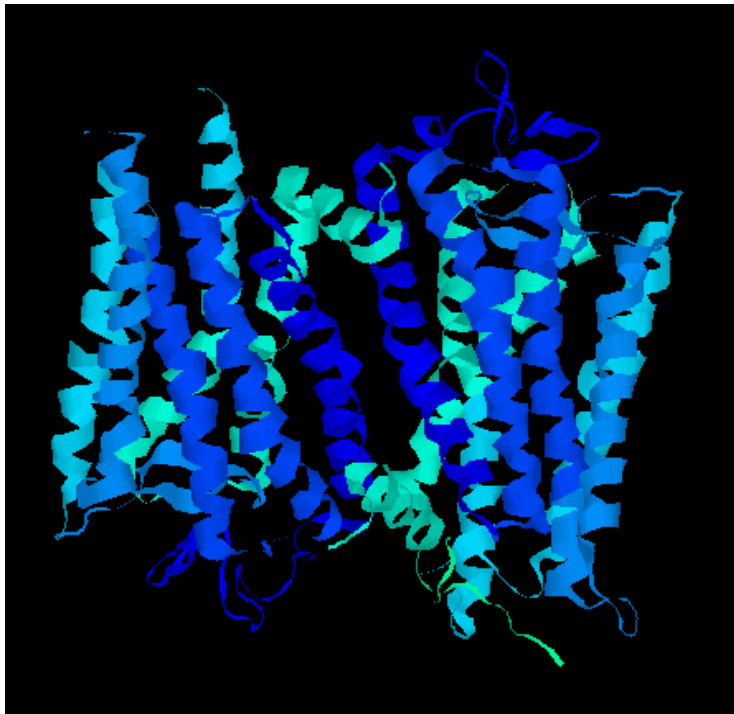
計算条件を設定しよう

モデルの限界を知っておこう

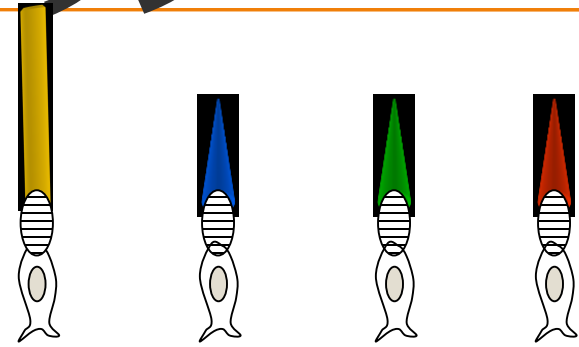
応用例：視物質の機能説明



光受容タンパク “ロドプシン”

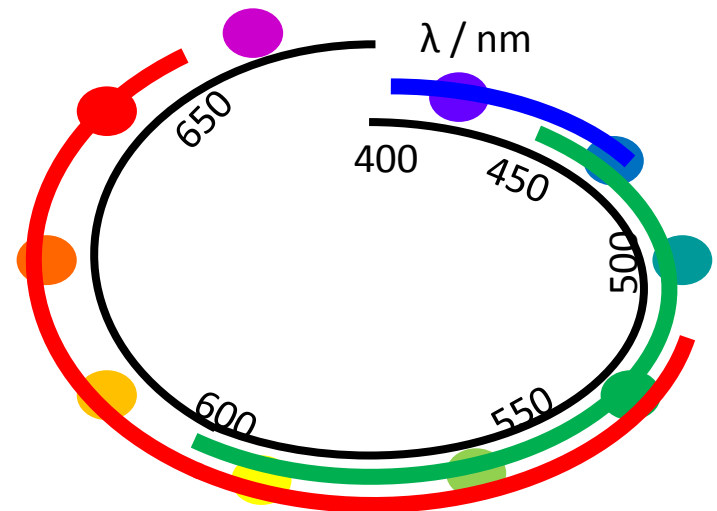


ロドプシンの結晶構造（二量体）



桿体 (rhodopsin) 錐体 (cone opsin)

感度	高い	低い
応答	遅い	速い

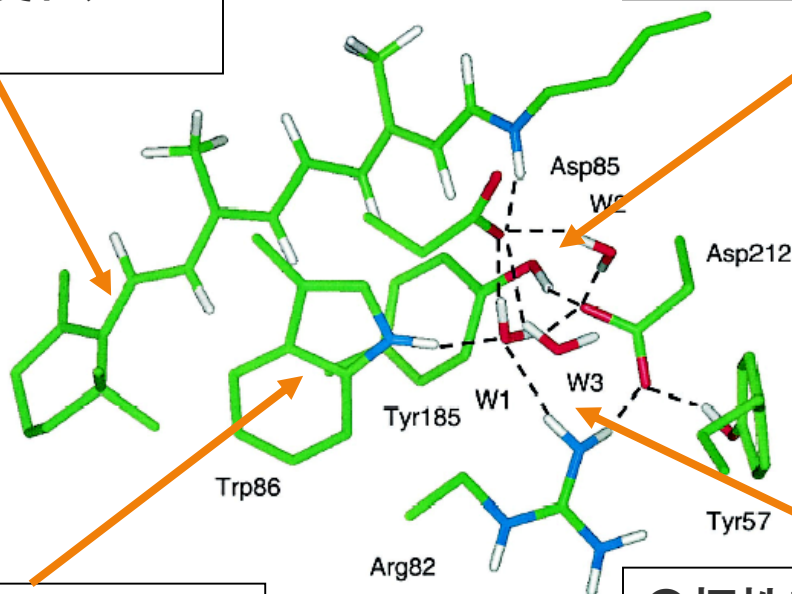


レチナールの周辺構造

バクテリオロドプシンの光反応中心

●単結合のねじれ（コンホメーションの変化）
2~3000 cm^{-1}

●対イオンとの相互作用（静電力，水素結合）4~5000 cm^{-1}



●芳香族残基との相互作用（分散力） $\sim 1000 \text{ cm}^{-1}$

●極性基との相互作用（配向力，誘起力） $\sim 1000 \text{ cm}^{-1}$

分子間にはたらく力

相互作用の種類		力の起源	特徴
静電力		電荷—電荷, 永久双極子	長距離まではたらく
van der Waals力	配向力	永久双極子—永久双極子	距離の -6 乗で減衰し、近距離でのみ重要な寄与をする 無極性分子では分散力が支配的
	誘起力	電荷—誘起双極子	
	分散力	誘起双極子—誘起双極子	
電荷移動相互作用		電位供与体—電子受容体	電荷移動吸収による着色
水素結合		OH, NHなどの官能基	特異的, 指向性強い
疎水性相互作用		極性溶媒中の無極性基	エントロピー支配

オブシンシフト問題

発色団の吸収波長を決める様々な要因

分子内：（１）コンホメーション変化（ $\sim 10^1$ kJ mol⁻¹）

分子間：（２）周辺残基との相互作用

(a) 静電力（ $\sim 10^2$ kJ mol⁻¹）

(b) vdW力（ $\sim 10^0$ kJ mol⁻¹）

(c) 電荷移動力（ $\sim 10^0$ kJ mol⁻¹）

(d) 水素結合（ $\sim 10^1$ kJ mol⁻¹）

（３）非特異的相互作用

(a) 溶媒効果（ $\sim 10^1$ kJ mol⁻¹）

(b) 疎溶媒効果（ $\sim 10^1$ kJ mol⁻¹）

最近の論文から



BIOPHYSICS

Vol. 8, pp. 115–125 (2012)
doi: 10.2142/biophysics.8.115

Full-Quantum chemical calculation of the absorption maximum of bacteriorhodopsin: a comprehensive analysis of the amino acid residues contributing to the opsin shift

Tomohiko Hayashi¹, Azuma Matsuura², Hiroyuki Sato² and Minoru Sakurai¹

¹Center for Biological Resources and Informatics, Tokyo Institute of Technology, B-62 4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama 226-8501, Japan

²Fujitsu Laboratories, Ltd., 10-1 Morinosato-Wakamiya, Atsugi 243-0197, Japan

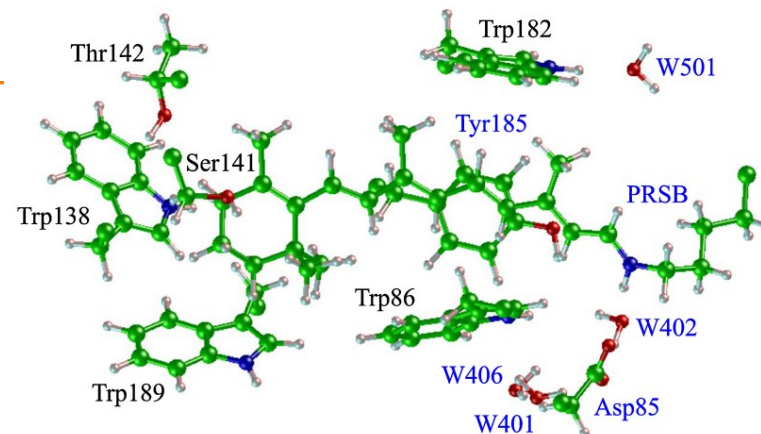


Figure 1 Graphical representation of the chromophore and its surrounding residues in bR. The residues and water molecules labeled with the blue letters are included as the QM region in the ONIOM geometry optimization for model 3.

Table 2 Results of the Full-QM excitation energy calculations at the INDO/S-CIS level and the corresponding experimental data

Model	λ_{\max} /eV	f^a	Opsin shift/eV	$\Delta\mu^b/D$	Main Conf. ^c	Locations of MOs ^d
1	2.16	1.23	+0.05	8.04	H1 → L (0.94)	(PRSB-Y185) → PRSB
2	2.30	1.40	+0.19	8.02	H1 → L (-0.74) H2 → L (0.57)	(W138-W189) - (PRSB-Y185) → PRSB (W138-W189) + (PRSB-Y185) → PRSB
3	2.30	1.40	+0.19	8.05	H1 → L (-0.75) H2 → L (0.56)	(W138-W189) - (PRSB-Y185) → PRSB (W138-W189) + (PRSB-Y185) → PRSB
chrom. ^e	2.11	2.17		5.90	H → L (0.95)	PRSB → PRSB
bR (obsd)	2.18		+0.15			
chrom. (obsd)	2.03					

^a. Oscillator strength.

^b. Dipole moment change upon excitation.

^c. Main configuration with the absolute value of CI coefficient (in parentheses) being >0.3. H: HOMO, L: LUMO, H1: HOMO-1, H2: HOMO-2.

^d. The left-hand side of the arrow is the residues on which H, H1 or H2 is localized. L is localized on PRSB in all cases.

^e. Protonated Schiff base of *6-s-trans-all-trans* retinal. The geometry was optimized at the B3LYP/6-31G(d,p) level.

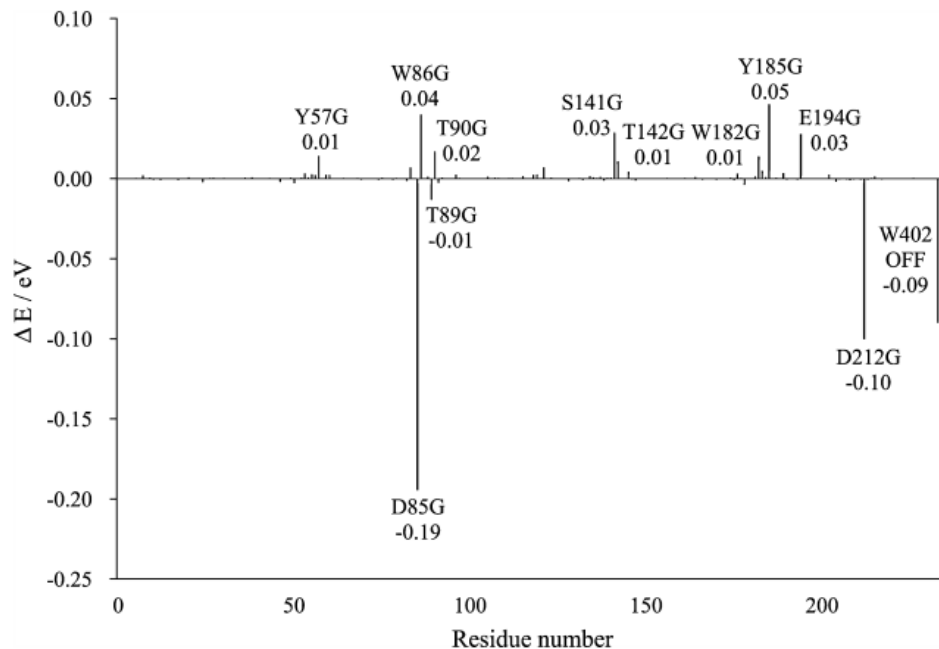
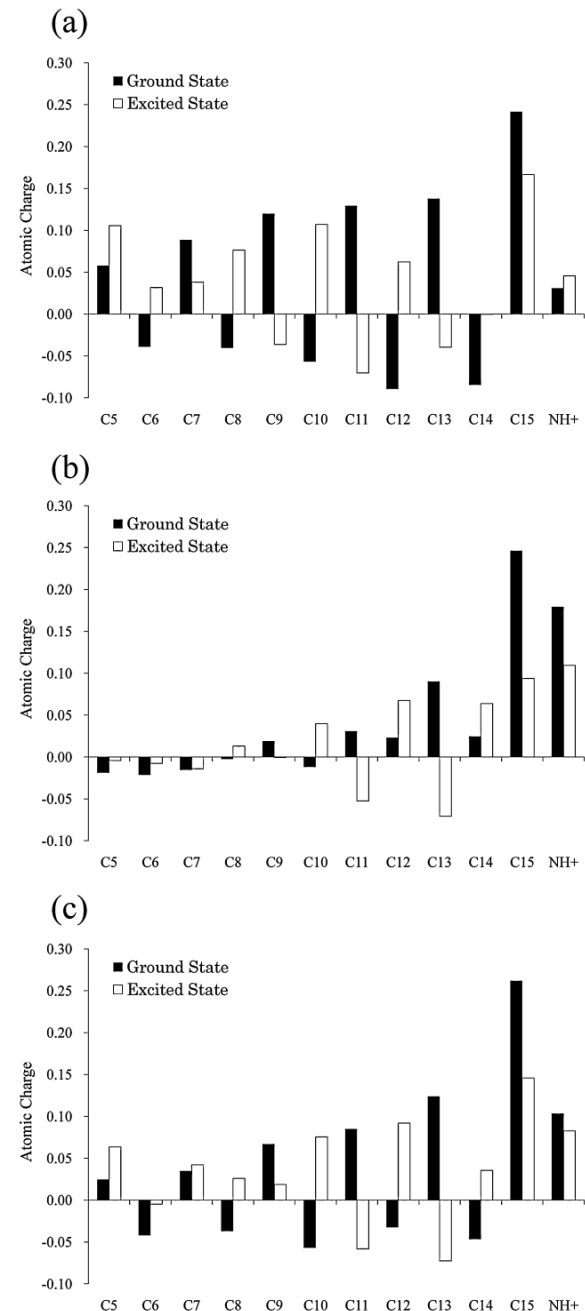


Figure 3 ↑ Contribution of each residue or water molecule to the opsin shift. Each ΔE value was obtained by subtracting the excitation energy for the wild-type bR from that for each “Switched-off” mutant. The figure shows only the cases for which the absolute values of ΔE were greater than 0.01 eV.

Figure 4 → The charge distribution along the retinal polyene chain. Each value of charge corresponds to the sum of the charge on the carbon atom of interest and those on the attached H atoms. (a) The data for the gas-phase PRSB, whose geometry was optimized at the B3LYP/6-31G(d,p) level. (b) The data for the supermolecular complex composed of PRSB and the counterion residues (Asp85, Asp212 and W402). Its geometry was taken from the optimized bR (model 3). (c) The data for PRSB in bR (model 3).



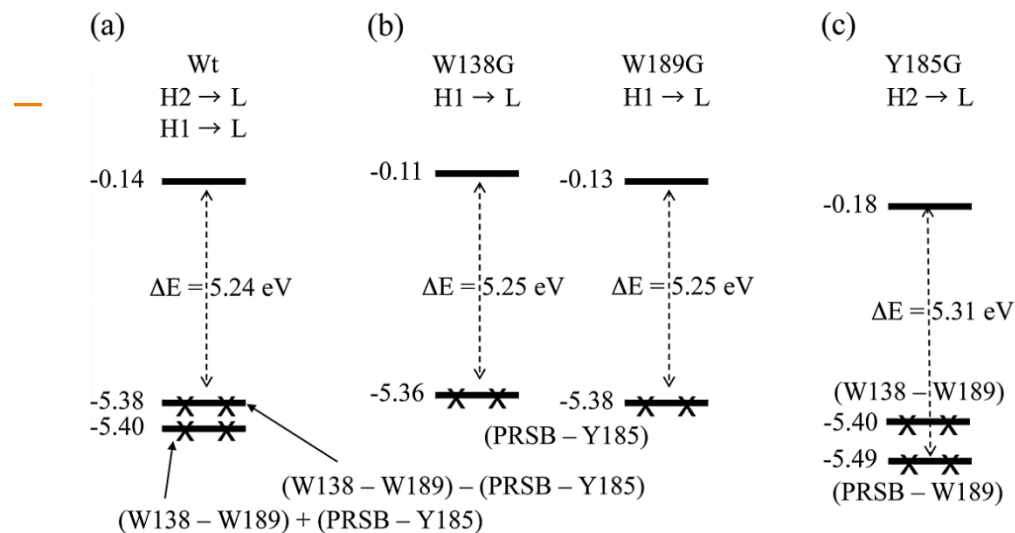
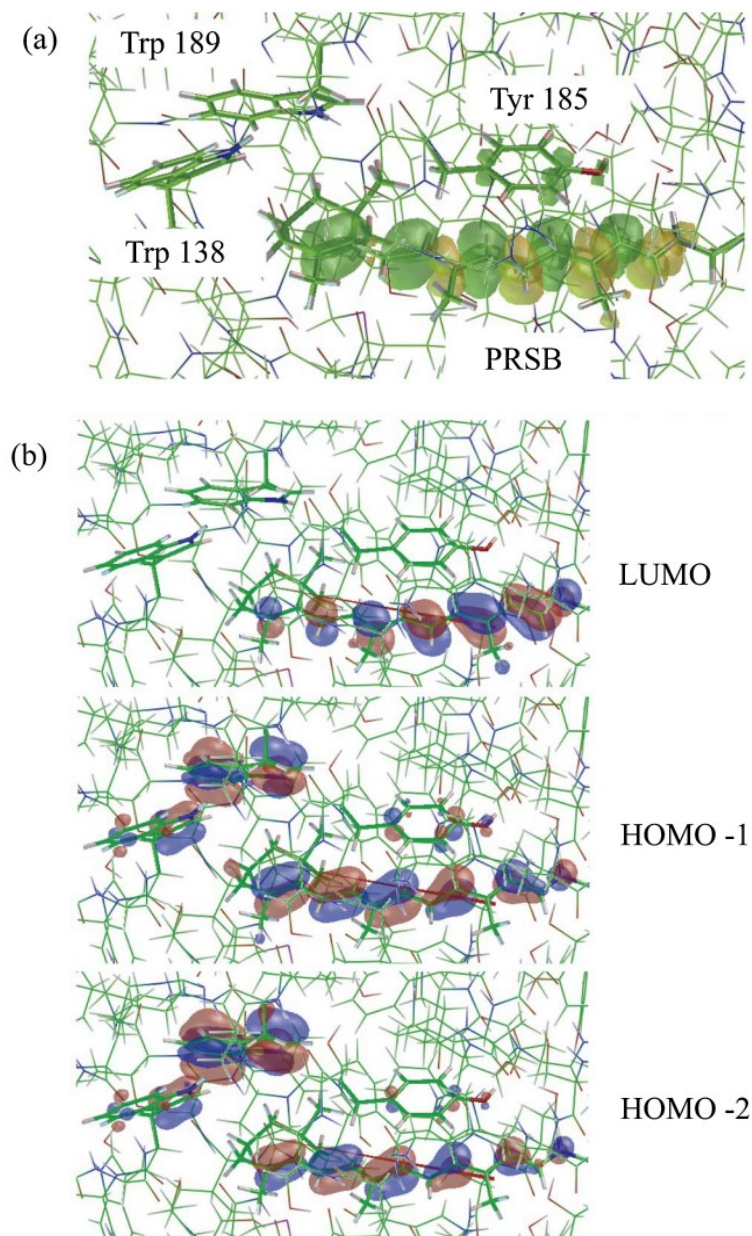


Figure 7 ↑ Schematic representation of the molecular orbital diagram for the excited state responsible for the main absorption band (λ_{max}). (a) the wild-type bR, (b) W138G and W189G, and (c) Y185G. In all the cases, LUMO was localized only on the chromophore PRSB (see Figure 4(b)).

←**Figure 6** (a) Graphical representation of the electron density difference between the ground state and the excited state responsible for the main absorption band (λ_{max}): an increase in the electron density upon excitation is shown by the yellow lobes and a decrease by the green lobes. (b) The occupied and unoccupied MOs to form the singly excited configurations whose absolute values of the CI coefficients are larger than 0.3. The data were taken from the calculated results for model 3.

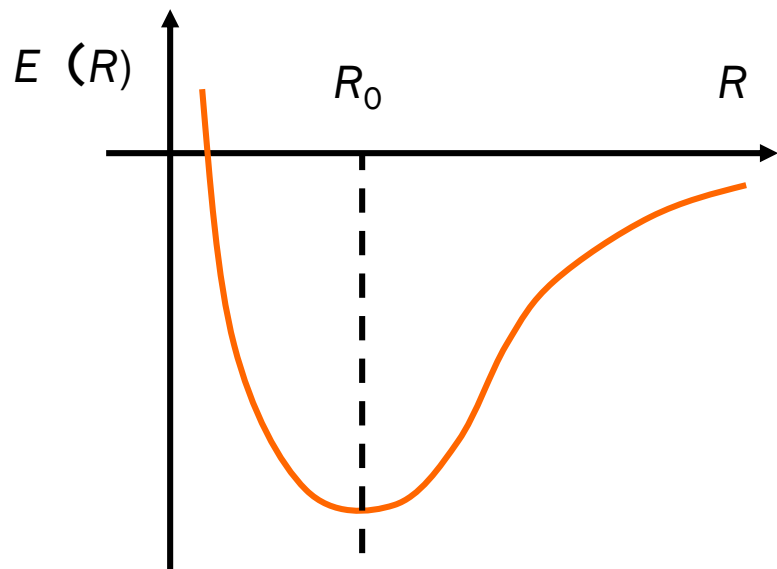
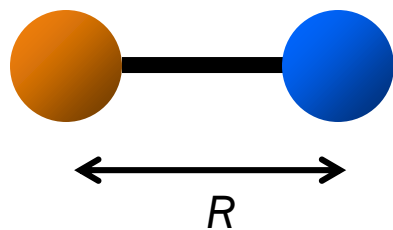
どんな方法で何を計算するか

計算手法	基礎となる方程式	計算結果
分子力学法	Newton方程式	最安定構造
分子動力学法		溶媒効果
半経験的分子軌道法	Hartree-Fock-Roothaan方程式	基準振動
ab initio分子軌道法		反応経路
密度汎関数法	Kohn-Sham方程式	励起状態
摂動法		磁気遮蔽定数
配置間相互作用		静電ポテンシャル

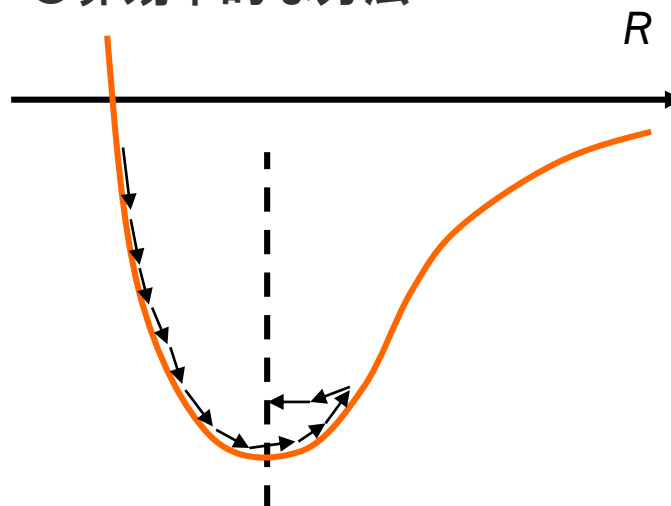


構造最適化

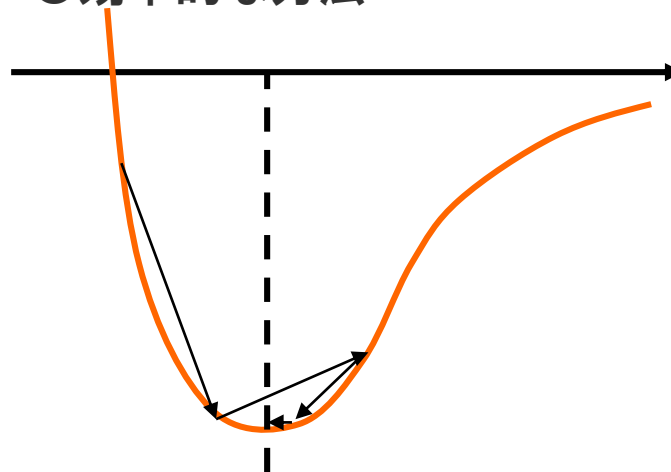
二原子分子の場合



● 非効率的な方法



● 効率的な方法



量子化学の基礎

光の伝搬

Maxwell方程式より

$$\omega = ck$$

$$c = \frac{\omega}{k} = \frac{2\pi\nu\lambda}{2\pi} = \nu\lambda$$

Planckの量子仮説より

$$E = h\nu = \hbar\omega$$

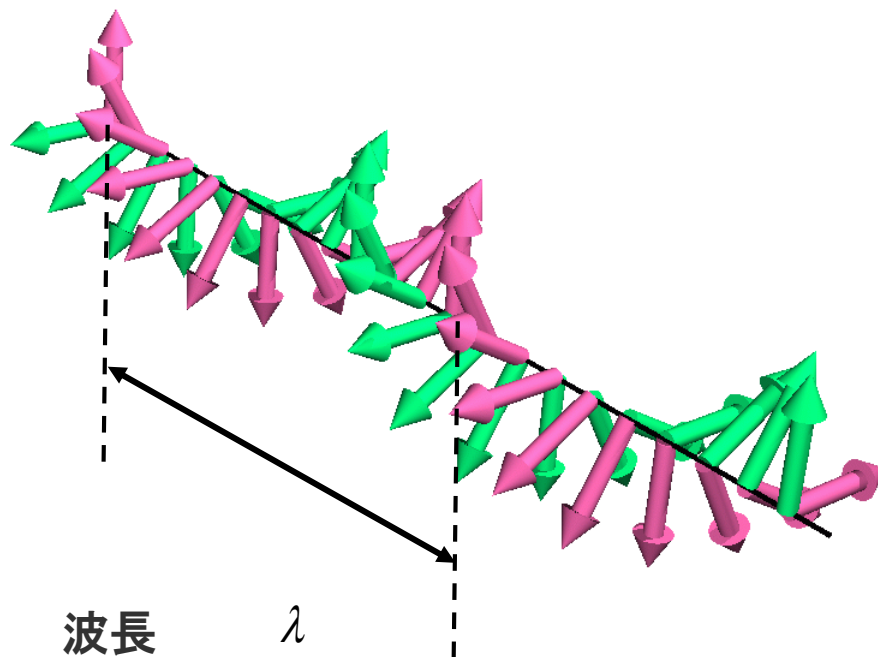
Einsteinの相対性理論より

$$E = c\sqrt{m^2c^2 + p^2}$$

if $m = 0$

$$\Rightarrow E = cp$$

$$p = \frac{E}{c} = \frac{h\nu}{c} = \frac{h}{\lambda} = \hbar k$$



波長 λ

波数 $k = \frac{2\pi}{\lambda}$

振動数 ν

角振動数 $\omega = 2\pi\nu$

粒子と波動の二重性～量子力学の公理～

	粒子	波動
速度 (群速度)	$\frac{p}{m}$	$\frac{\partial \omega}{\partial k}$
運動量	p	$\hbar k$
エネルギー	$\frac{p^2}{2m}$	$\hbar \omega$

波動を表す式

波動方程式

$$\frac{\partial^2}{\partial^2 x^2} \psi(x, t) = \frac{k^2}{\omega^2} \frac{\partial^2}{\partial^2 t^2} \psi(x, t)$$

一般解

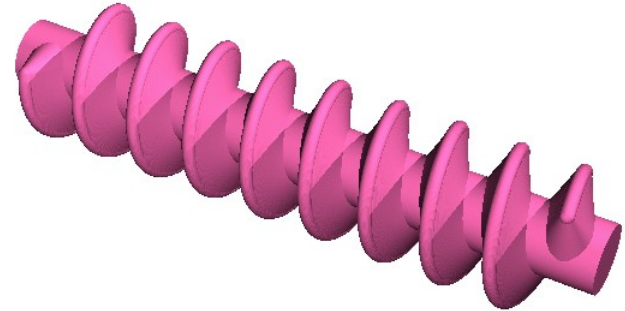
$$\begin{aligned} \psi(x, t) &= \psi_0 \{ \cos(kx - \omega t) + i \sin(kx - \omega t) \} \\ &= \psi_0 \exp(ikx) \exp(-i\omega t) \end{aligned}$$

変数分離した方程式

$$\frac{\partial^2}{\partial^2 x^2} \psi(x, t) = -k^2 \psi(x, t)$$

運動量の演算子表現

$$-\frac{i}{\hbar} \frac{\partial}{\partial x} = \hat{p} \quad (\because p = \hbar k)$$



運動量の固有状態と固有値

$$\begin{aligned} \hat{p} \psi(x, t) &= -i\hbar \frac{\partial}{\partial x} \psi_0 \exp(ikx) \exp(-i\omega t) \\ &= \hbar k \psi_0 \exp(ikx) \exp(-i\omega t) \\ &= \hbar k \psi(x, t) \end{aligned}$$

波の重ね合わせと期待値

波数 k の正弦波

$$\psi_k(x, t) = \psi_k \exp(ikx) \exp(-i\omega t)$$

二種類の k の波の重ね合わせ

$$\Psi(x) = \psi_1 \exp(ik_1x) + \psi_2 \exp(ik_2x)$$

$\Psi(x)$ は運動量の固有状態にはなっていない

$$\hat{p}\Psi(x) = \hbar k_1 \psi_1 \exp(ik_1x) + \hbar k_2 \psi_2 \exp(ik_2x)$$

$$\neq (\hbar k_1 + \hbar k_2) \Psi(x)$$

運動量の期待値（平均値）の定義

$$\begin{aligned} \langle \hat{p} \rangle &= \frac{\int \Psi^*(x) \hat{p} \Psi(x) dx}{\int \Psi^*(x) \Psi(x) dx} \\ &= \frac{\hbar k_1 |\psi_1|^2 + \hbar k_2 |\psi_2|^2}{|\psi_1|^2 + |\psi_2|^2} \end{aligned}$$

これは、状態 $\Psi(x)$ において運動量が $\hbar k_i$ となる確率が

$$\frac{|\psi_i|^2}{|\psi_1|^2 + |\psi_2|^2}$$

であることを意味している。ここで、

$$|\psi_1|^2 + |\psi_2|^2 = 1$$

となるように ψ_1, ψ_2 を選んでおく（規格化する）と式が簡単になる。また、 $k_1 \neq k_2$ ならば、

$$\int \exp(-ik_i x) \exp(ik_j x) dx = \delta_{ij}$$

である（規格直交化）。

波束と不確定性原理

波数 k の正弦波

$$\psi_k(x, t) = \psi_k \exp(ikx) \exp(-i\omega t)$$

さまざまな k の波の重ね合わせ

$$\Psi(x, t) = \int \psi_k \exp(ikx) dk \exp(-i\omega t)$$

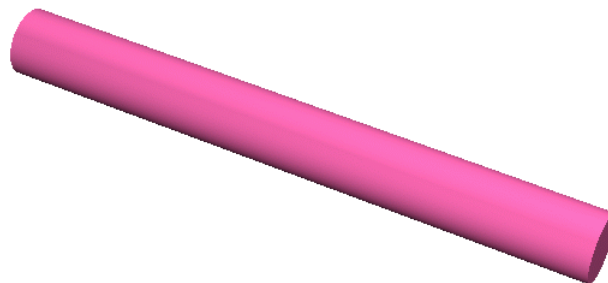
k の重みが正規分布だったら . . .

$$|\psi_k|^2 = \frac{1}{(2\pi)^{3/2} \sigma} \exp\left(-\frac{(k - k_0)^2}{2\sigma^2}\right)$$

x の重みも正規分布になる

$$\begin{aligned} |\Psi(x, t)|^2 &= \left| \int \psi_k \exp(ikx) dk \exp(-i\omega t) \right|^2 \\ &= \frac{2\sigma}{(2\pi)^{1/2}} \exp\left(-2\sigma^2(x - x_0)^2\right) \end{aligned}$$

(Fourier変換)



p, x の不確定さ (\sim 標準偏差)

$$\Delta p \sim \hbar \sigma, \quad \Delta x \sim \frac{1}{2\sigma}$$

不確定性原理

$$\Rightarrow \Delta x \Delta p \sim \frac{1}{2} \hbar$$

円環状に拘束さ

中心力のポテンシャル

$$U(r) = -\frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r}$$

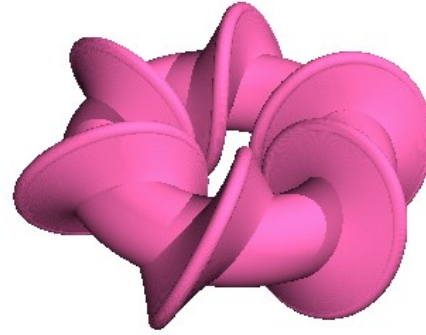
中心力と遠心力のつりあい

$$\frac{p^2}{mr} = \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r^2}$$

$$\Rightarrow r = \frac{mZe^2}{4\pi\epsilon_0 p^2}$$

角運動量の量子化
(ボーアの量子条件)

$$r_n p = n\hbar$$



軌道半径は量子化される

$$r_n = n^2 \frac{h^2 \epsilon_0}{\pi m Z e^2}$$
$$= \frac{n\hbar}{p}$$

$$2\pi r_n = n\lambda \quad \left(\because p = \frac{h}{\lambda} \right)$$

力を受けて運動する波

力学的全エネルギー

$$E = \frac{p^2}{2m} + U(r)$$

全エネルギーの演算子表現

$$\hat{H} = \frac{\hat{p}^2}{2m} + U(\hat{r}) = -\frac{1}{2m\hbar^2} \nabla^2 + U(\hat{r})$$

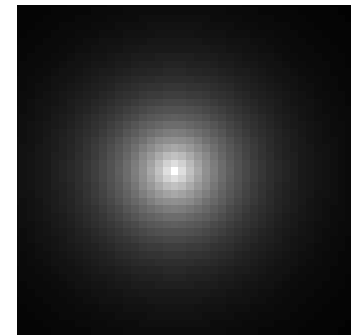
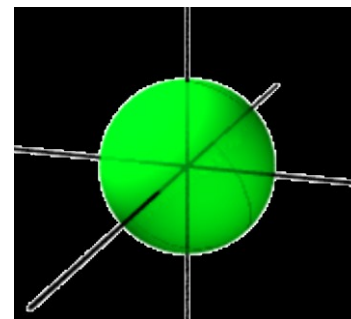
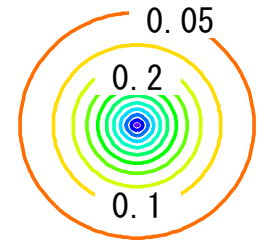
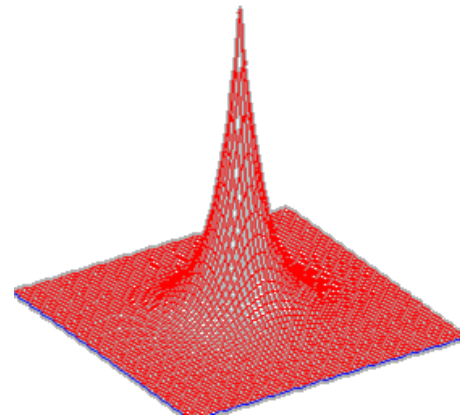
$$\left(\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right)$$

ポテンシャルを感じながら運動する波動が満たす式 (Schrödinger方程式)

$$\hat{H}\Psi(x) = E\Psi(x)$$

水素原子1s軌道の解

$$\Psi_{1s}(r) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \exp(-r)$$



シュレーディンガー方程式

水素原子の場合

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{1}{r}$$

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \exp(-r),$$

$$\frac{1}{4\sqrt{2\pi}} (2-r) \exp\left(-\frac{r}{2}\right), \dots$$

解析的に解ける例はわずか



近似を用いなくてはならない

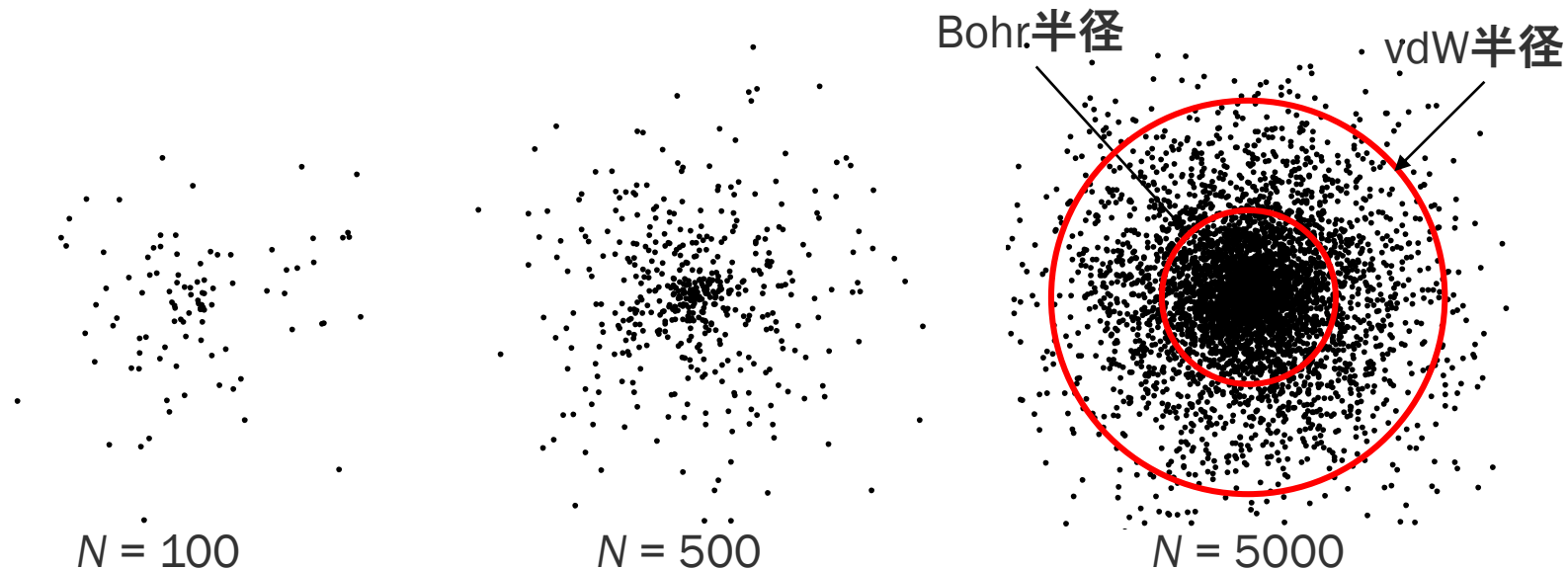
ヘリウム原子の場合

$$\begin{aligned} \hat{H} &= -\frac{1}{2}(\nabla_1^2 + \nabla_2^2) \\ &\quad - \left(\frac{2}{r_1} + \frac{2}{r_2} \right) + \frac{1}{|r_1 - r_2|} \\ &\equiv \underbrace{\hat{h}(r_1) + \hat{h}(r_2)}_{\text{一電子演算子}} + \frac{1}{r_{12}} \end{aligned}$$

二電子演算子

一電子演算子

電子の存在を確率で表す

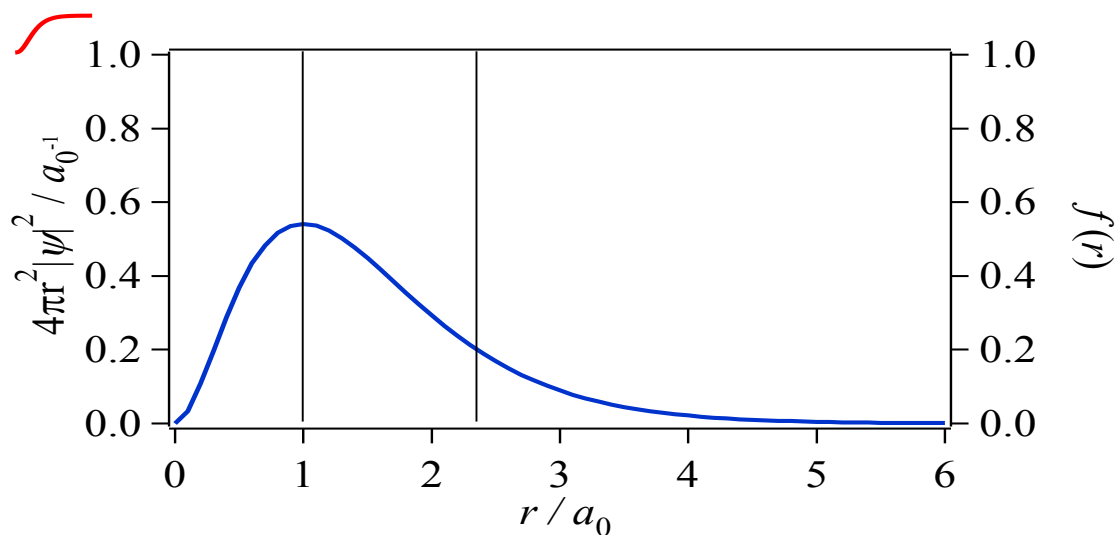


動径分布関数

$$4\pi r^2 |\psi(r)|^2$$

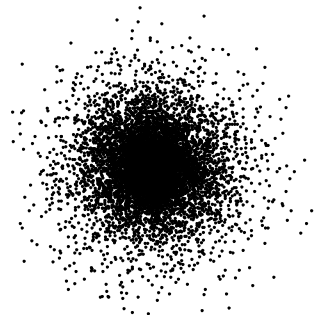
動径分布の累積

$$f(r) = \int_0^r 4\pi r'^2 |\psi(r')|^2 dr'$$

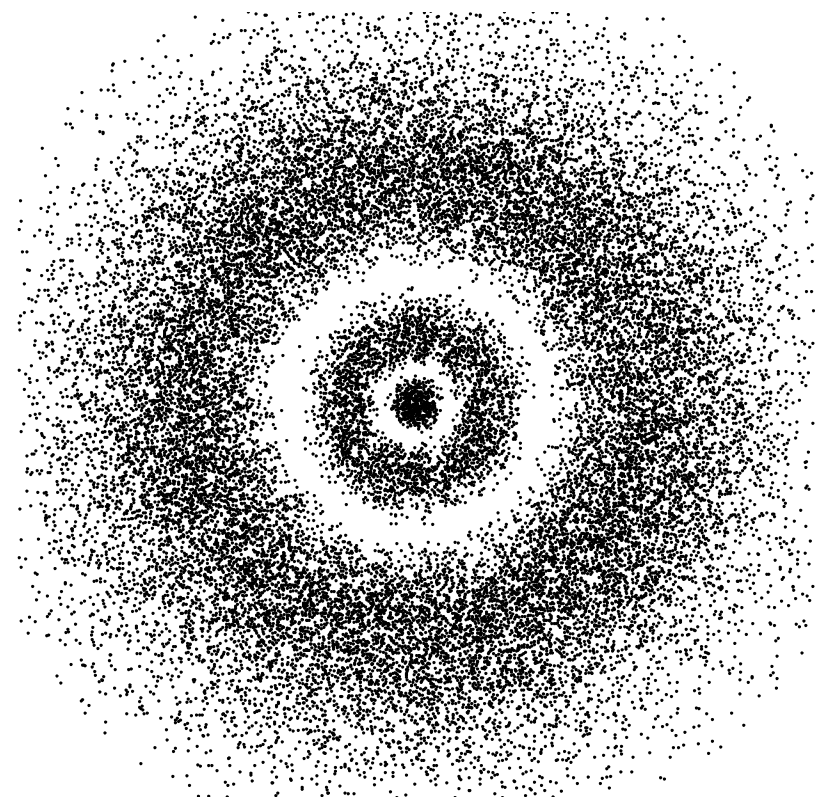


電子雲の広がり

H原子の電子軌道



1s



3s

Na原子の電子軌道



1s



2s



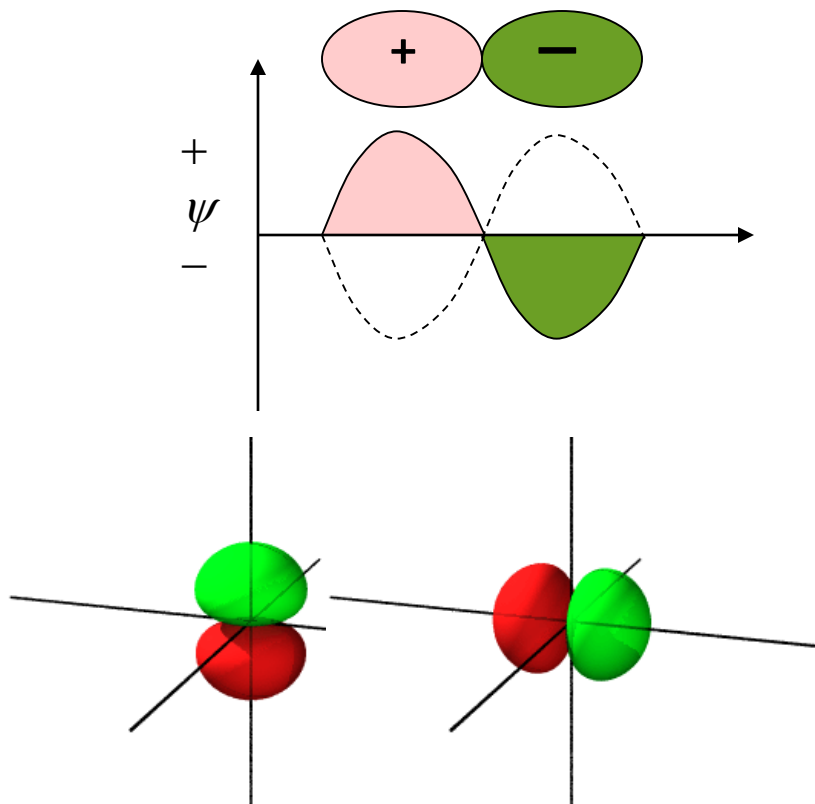
2p

5Å

A horizontal black line representing a scale bar for 5 Ångströms.

波動関数と物理量

量子化学における波動関数
→主に定在波を扱う



物理量を表す演算子 Ω に対し、期待値 ω は

$$\langle \Omega \rangle = \frac{\int \Psi^* \hat{\Omega} \Psi \, dv}{\int \Psi^* \Psi \, dv}$$

ex. 双極子モーメント μ
軌道角運動量 L^2
 L の z 成分 L_z
スピン角運動量 S^2
 S の z 成分 S_z
:

Schrödinger方程式の解はエネルギーの
固有状態

$$E = \frac{\int \Psi^* \hat{H} \Psi \, dv}{\int \Psi^* \Psi \, dv}$$