重田育照

筑波大学大学院数理物質科学研究科 教授 305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

E-mail: shigeta@ccs.tsukuba.c.jp

2000年 大阪大学大学院理学研究科化学専攻

2000 年 日本学術振興会特別研究員 (PD)

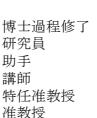
2004年 東京大学大学院工学系研究科

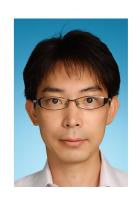
2007年 筑波大学大学院数理物質科学研究科

2008年 兵庫県立大学大学院生命理学研究科

2010年 大阪大学大学院基礎工学研究科

2014年 現職





酵素活性制御に向けた多階層量子計算手法の応用

酵素利用による物質生産や分解は、酵素の基質選択性に由来する高選択性、および、温和な条件下での反応の進行などの特徴から、低環境負荷の手法として期待されている。しかし、酵素の機能や物性は生体内環境に最適化されており、工業化するためには酵素の機能制御が不可欠である。近年分子生物学の発展によって、部位特異的アミノ酸変異実験を中心とした酵素デザインが盛んに行われており、多くのアミノ酸変異のデータが蓄積されている。しかしながら、その手法はランダム変異や結晶から得られた構造情報に基づく経験的なものであり、より効率的な酵素を設計するためにはその機能を詳細に知ることが肝要である。しかし、酵素反応は多段階かつ複雑である。典型的な素過程としては、図1に示すように、(1)活性中

心への基質結合、(2)分子認識、(3) 基質に対する化学 反応、(4) 生成物の脱離である。従来の研究は、基質 結合や酵素反応のエナジェティクスを中心になされているが、酵素の機能改善や設計指針を構築する上で、これら全ての情報を正確に記述することが重要である。本発表では、分子動力学(MD)法、QM/MM分子動力学(QM/MM MD)法、ならびに、フラグメント分子軌道(FMO)法などの多階層量子計算手法を用いて、図1に構造を示したナイロンオリゴマー分解 酵素 (NylB)[1] の機能解析の結果を報告する。

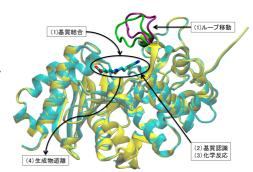


図1 酵素反応の素過程

MD 法による構造安定性解析の結果、野生株(WT)では活性中心の構造が非常に強固であるが、本酵素の特徴である Tyr170 を Phe に置換した Y170F 変異体では、活性中心に水分子が侵入し、また、基質結合構造が大きくゆらぐことが判った[2]。 Tyr170 がどの程度の安定化に寄与するのか、誘導適合過程の自由エネルギー解析を行ったところ、その自由エネルギー差は誘導適合前後で高々2~3kcal/mol であることが判った[3]。よって本酵素の Tyr170 による誘導適合の役割は基質結合安定化以外にあることが予想される。QM/MM CPMD Meta-D 法によるアシル化反応の自由エネルギー解析では、基質のアミド結合距離とセリン求核攻撃距離を反応座標に設定し、反応自由エネルギー差を評価した。律速段階であるアシル化反応の活性化エネルギー障壁は約 21 kcal/mol であることが分かった。同様の解析を、誘導適合による安定化効果のない Y170F 変異体で行ったところ、その反応障壁差は 10 kcal/mol 程度となり、Tyr170 は基質結合ばかりでなく、反応に大きく寄与していることが判明した[4]。

[文献] [1] S. Negoro *et al.*, *J. Mol. Biol.* **370**, 142 (2007). [2] T. Baba *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **507**, 157 (2011). [3] T. Baba *et al.*, *J. Comp. Chem.* **35**, 1240 (2014). [4] K. Kamiya *et al.*, *J. Phys. Chem. Lett.* **5**, 1210 (2014).

斉藤圭亮

東京大学 大学院工学系研究科 応用化学専攻 石北研究室 助教 153-8904 東京都目黒区駒場 4-6-1 先端科学技術研究センター E-mail: ksaito@appchem.t.u-tokyo.ac.jp

2008年 筑波大学 数理物質科学研究科

物性・分子工学専攻 博士過程修了

2008年 大阪市立大学 理学研究科 物理学専攻 博士研究員

2011年 京都大学 生命科学系キャリアパス形成ユニット 特定研究員

2013年 大阪大学 理学研究科 生物科学専攻 助教

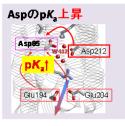
2014年 現職



蛋白質におけるプロトン移動〜短い水素結合の役割〜

蛋白質におけるプロトン移動は水素結合を介して行われる.水素結合の性質は結合強度・ 距離や結合ポテンシャルの計算によって詳細に調べることが可能であり、これによりタンパ ク質がどのようにしてプロトン移動の機構を制御しているのかを理解することが出来る.私 達の最近の研究で、プロトン移動の制御には短い水素結合が重要な働きをしていることがわ かってきた[1].この事実をいくつかの具体例を通じて紹介したい.

バクテリオロドプシン蛋白質では光誘起プロトンポンプ反応が起こるが、その反応の出発点は活性中心に存在するレチナール異性化反応に伴うひとつのプロトン移動である。QM/MM 計算によって水素結合ポテンシャルを調べたところ、プロトン移動に関与する水素結合に限ってその強度は通常より強く、これがプロトン移動の駆動力になっていることがわかった。水素結合の強度が強いのは、プロトンの移動先のアスパラギン酸残基(Asp)のpKaの値が異様に大きくなっていることに起因していた。



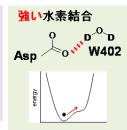


図: バクテリオロドプシンのプロトン移動は Asp85 の pKa 上昇による強い水素結合の形成が原因である

その原因は蛋白質中に点在した特定の残基からの静電相互作用であった[2].

他にも似たような事例は複数存在する,光合成において光誘起水分解・酸素発生反応という重要な役割を担っている光化学系 II 蛋白質の結晶構造の中には,短い(<~2.5 Å)水素結合がいくつかみられる.それらの短い水素結合を詳しく調べてみたところ,そのポテンシャルが対称的であるという特徴があり,それらはいずれもプロトン移動に関わっていた[3-5].

References

- 1. As a review, H. Ishikita, K. Saito, *J. R. Soc. Interface* 11, 20130518, (2014)
- 2. K. Saito, H. Kandori, H. Ishikita, *J. Biol. Chem.* 287, 34009-34018, (2012)
- 3. K. Saito, J. R. Shen, T. Ishida, H. Ishikita, *Biochemistry* **50**, 9836-9844, (2011)
- 4. K. Saito, A.W. Rutherford, H. Ishikita, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 954-959, (2013)
- 5. K. Saito, A.W. Rutherford, H. Ishikita, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 7690-7695, (2013)

山本 典史

千葉工業大学 工学部 助教

275-0016 千葉県 習志野市 津田沼 2-17-1

E-mail: norifumi.yamamoto@p.chibakoudai.jp

2004年 九州大学 総合理工学研究科 博士課程 修了

2004年 東京大学 総合文化研究科 学振特別研究員 (PD)

2007年 岐阜大学 人獣感染防御研究センター 助教

2010年 名古屋大学 情報科学研究科 特任助教

2012年 現職



ヌクレオチド生合成系における酵素反応の最小エネルギー経路

タンパク質などの複雑な生体分子系が発現する巧みな機序の全貌を理解するためには、その系が辿る「経路」を明らかにする必要がある。このような経路を決めるための基準はいくつか考えられるが、化学反応の解析で広く活用されているのが最小エネルギー経路(Minimum Energy Path; MEP)である。MEPは、ポテンシャルエネルギー曲面上の2つの地点を繋ぐ道筋のひとつであり、その道筋に沿って積算したエネルギー変化が最小となるような経路である。したがってMEPを適切に定めることができれば、MEPに沿った諸物性の変化を追跡することで、化学反応を特徴付けるための様々な指標(活性化エネルギーなど)を明らかにできる。発表者はこれまで、MEP探索法のひとつであるストリング法と量子化学計算を組み合わせることで、溶液内化学反応や生体分子系の解析に取り組んできた [1]。ストリング法は、化学反応の道筋に沿って状態変化していくさまを記述する一連の複製系を配置し、それらをまとめて動かすことでMEPを求める方法であり、Vanden-Eijndenらによって提案された [2]。本発表では、ストリング法を用いて生体分子系を解析した例として、プリンヌクレオチド生合成系の研究を紹介する。

プリンヌクレオチド生合成系は14ステップの反応過程を経てアデニル酸とグアニル酸を生成する経路である。PurDは、このプリンヌクレオチド生合成系において、炭素付加が起こる反応(EC: 6.3.4.13)を促進する触媒としてはたらく。この反応では、はじめにグリシン(Gly)を基質として、ATPの加水分解を伴い、グリシルリン酸(GP)を生成する:

$$G1y + ATP \rightarrow ADP + GP$$

(1)

続いて、ホスホリボシルアミン(PRA)のアミノ基部位がGPのカルボキシル基を求核的に攻撃することで、グリシンアミドリボヌクレオチド(GAR)を生成する。

$$PRA + GP \rightarrow Pi + GAR$$

(2)

このようにPurDが触媒する過程では、ATPを利用してGlyのカルボキシル基を活性化することで反応が進行する。PurDはATP-grasp酵素群の代表例として注目されるが、その反応機構の具体的な詳細は分かっていない。

本研究では、PurD中で進行する酵素反応の一部(式1)について、基質・酵素複合体モデルを構築し、ストリング法を用いることでこの反応のMEPを解析した。PurDの基質・酵素複合体モデルについては、QM/MM-ONIOM法に基づき、基質部分は量子化学(QM)、酵素部分は分子力学(MM)として扱った。QM/MM法と組み合わせたストリング法は、in-houseで実装したプログラムを用いて実行した。

PurD中で進行する反応のMEPを解析した結果,基質分子とその結合部位近傍のいくつかのアミノ酸残基で形成する水素結合ネットワークが適宜に組み替わることで,この反応が巧みに促進されることが明らかになった。

- [1] N. Yamamoto, N. Koga, M. Nagaoka, *J. Phys. Chem. B*, **116**, 14178 (2012)
- [2] W. E, W. Ren, and E. Vanden-Eijnden, Phys. Rev. B, 66, 052301 (2002)

東 雅大

琉球大学理学部海洋自然科学科化学系 助教 903-0213 沖縄県中頭郡西原町千原 1 番地

E-mail: higashi@sci.u-ryukyu.ac.jp

2007年 京都大学大学院理学研究科化学専攻 博士後期過程修了

2007年 University of Minnesota, USA, Postdoctoral Research Associate

2009 年 自然科学研究機構分子科学研究所 博士研究員 (IMS フェロー)

2011年 自然科学研究機構分子科学研究所 日本学術振興会特別研究員 (PD)

2013年 現職

光捕集アンテナにおける励起エネルギー移動ダイナミクスの

分子論的理解を目指して

光合成系で吸収された光エネルギーは、光捕集アンテナと呼ばれるタンパク質により高速・高効率で反応中心に伝達する。このとき、光捕集アンテナの内部では、異なる環境に置かれた色素が相互作用し、かつ適度に揺らぐことで高速・高効率な励起エネルギー移動(EET)が起こっている。このように複雑に相関している系について、タンパク質の微細な構造や揺らぎの役割を実験結果だけから理解することは難しい。特に、各色素の揺らぎやその相関を測定・解析することは非常に困難である。一方、理論計算においても、タンパク質の構造や揺らぎの役割の解析には、従来の手法では非常に多くの構造で高コストな量子化学計算を行わなければならず、現在の最高クラスの計算機を用いてもほぼ不可能である。

このような現状を打開すべく、我々は光捕集アンテナ中の色素の励起エネルギーの揺らぎを高精度・高効率に計算可能な手法(MMSIC 法)を開発した。MMSIC 法は、EE-MCMM 法 (Higashi and Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* 4,790 (2008))を応用したもので、分子力場と修正 Shepard 内挿法を組み合わせることで、静電場下の分子のポテンシャルエネルギー面を僅かな量子化学計算の結果から高精度・高効率に生成する。また、光捕集アンテナ中では色素の励起エネルギーが数十 $\,\mathrm{cm}^{-1}$ の単位で密集して揺らいでいるため、量子化学計算手法の精度が重要となる。そのため、まず、光捕集アンテナに含まれる代表的な色素であるバクテリオクロロフィル(BChl) $\,a$ の様々な溶液中における励起状態を解析した。その結果、既存の量子化学計算手法では様々な溶媒中における吸収エネルギーや再配向エネルギーを再現できないことを明らかにし、それらを再現するような量子化学計算手法を開発した(Higashi et al., *J. Phys. Chem. B* 118, 10906 (2014))。

さらに、これらの手法を組み合わせて、光捕集アンテナの 1 つである Fenna-Matthews-Olson (FMO)タンパク中の 7 つの色素 BChl a の励起エネルギーの揺らぎを解析した。その結果、FMO タンパク中の色素の励起エネルギーの揺らぎは周囲の環境によって異なり、励起エネルギーが大きいほど揺らぎも大きくなる傾向があることを明らかにした。この周囲の環境の違いによる揺らぎの違いが EET ダイナミクスに大きな影響を与える可能性があり、現在さらに解析を進めている。



長岡正隆

名古屋大学 大学院情報科学研究科 教授 464-8601 名古屋市千種区不老町 A4-3 E-mail: mnagaoka@is.nagoya-u.ac.jp

1988年 京都大学大学院工学研究科 博士課程修了

1989-1997年 基礎化学研究所 研究員、副主任研究員、主任研究員

1998年 名古屋大学大学院人間情報学研究科 助教授

2002 年 同上 教授

2003 年- 現職 (2013 年より、JST-CREST「分子技術」領域 PI)

タンパク質における緩和・反応の理解に向けた計算分子技術

■はじめに 近年の測定技術の向上は、化学を、物質量ではなく粒子数で考えることの意義を再認識させている。本講演では、タンパク質を初めとした多数の原子・分子が集まった"分子凝集状態"の計算化学的取り扱い[1-3]を紹介すると共に、複合(Complex)化学反応の結果生まれるマクロ化学現象の立体・構造制御を目指した最近の取り組み[4]を紹介する。

■マルチスケールシミュレーションとその複合化学反応への展開

$$\mathbf{H} = \frac{\partial^{2} V_{\text{SB}} \left(\mathbf{q}^{\text{s}} \right)}{\partial \mathbf{q}^{\text{s}} \partial \mathbf{q}^{\text{s}}} = \left\{ \frac{\partial^{2} \left\langle \Psi \middle| \hat{H}_{\text{QM}} + \hat{H}_{\text{QM/MM}}^{\text{est}} \middle| \Psi \right\rangle}{\partial q_{A\alpha} \partial q_{B\beta}} \right\} + \left\{ \frac{\partial^{2} \hat{H}_{\text{QM/MM}}^{\text{vdW}}}{\partial q_{A\alpha} \partial q_{A\beta}} \right\} (1)$$

を用いて、振動スペクトルの強度と線幅を求める。第二に、実験や ①と②で決まる反応スキームを基礎にする③混合 MC/MD 反応法 (図2)[4]を紹介して、ミクロに見ると非常に稀にしか起こらない 化学反応や遅い拡散過程のような超希少現象を、原子・分子情報を 保持したまま取り扱う新しい計算分子技術の展開を議論する。

■まとめ 最近、"2つの計算科学的アプローチ"[5]が、ようやく

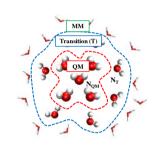


図1. 分子数適応階層型 QM/MM-MD 法における遷移領域の定義 $(T_T \geq N_{QM}: T$ 領域と QM 領域の分子数)

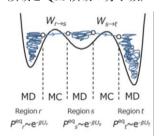


図2. 混合 MC/MD 反応法の概念図[4]

連続的に繋がれつつあるという兆しが見えてきた。将来、本講演で紹介した手法群を統合して、マクロ化学現象シミュレーションの計算分子技術の汎用環境を構築したいと考えている。

- [1] (a) M. Takayanagi, et al., Sci. Rep., 4, 4601 (2014); (b) J. Phys. Chem. B, 117, 6082 (2013).
- [2] (a) N. Takenaka, et al., J. Chem. Phys., 137, 024501 (2012); (b) Chem. Phys. Lett., 524, 56 (2012).
- [3] (a) Y. Kitamura, et al., J. Chem. Theor. Comp., 10, 3369 (2014); (b) Chem. Phys. Lett., 514, 261 (2011).
- [4] (a) M. Nagaoka, et al., Chem. Phys. Lett., **583**, 80 (2013); (b) N. Takenaka, et al., J. Phys. Chem. C, **118**, 10874 (2014); (c) Y. Suzuki, et al., J. Phys. Chem. B, submitted for publication.
- [5] 長岡正隆, 計算科学講座 第2部 計算科学の展開 第6巻「分子システムの計算科学」第3章 "化学反応の計算科学", 共立出版, 2010年.

大滝大樹

理化学研究所杉田理論分子科学研究室 基礎科学特別研究員 351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1

E-mail: otaki@riken.jp

2012 年 京都大学大学院理学研究科化学専攻博士課程 研究指導認定退学

2013年 京都大学 博士 (理学)

2012年~ 現職



効率的な配座サンプリングと非調和振動状態計算によるポリペプチドの 非経験的構造決定

近年,実験技術の進歩により,蛋白質の一部を切り取ったポリペプチド(~100 原子)を非破壊的に気化し,高分解能の振動スペクトルを構造選択的に取得することが可能になった。しかし,系の巨大化に伴い振動スペクトルは複雑になるため,振動スペクトルの帰属と分子構造の決定には理論計算が必要不可欠である。従来,分子の構造決定は,量子化学計算により最安定構造の探索と調和近似に基づくスペクトル計算を行い,実験により得られたスペクトルと比較することで行われてきた。しかし,従来の手法は限界を迎えつつある。その理由は以下の通りである。

- ポリペプチドは非常に柔らかい構造を持ち、膨大な数の準安定状態が存在するため、最 安定構造の探索が難しい。
- X-H 伸縮振動 (X=C, N, O) の振動スペクトルは水素結合などにより鋭敏な変化が見られるため、ポリペプチドの構造決定において重要なマーカーとなる。しかし、これらの振動状態は非調和性が強いため、調和近似に基づく振動スペクトルは信頼性が低い。

我々はこれまで非調和性を露わに考慮に入れた振動状態理論を開発してきた。最近,最適化座標に基づく振動擬縮退摂動(oc-VQDPT)法を開発し,100原子程度の大きい系に対する非調和振動状態計算を量子論的に行えるようになった[1]。本研究では,広い構造空間を効率良く探索できるレプリカ交換分子動力学法を用いた構造サンプリングと oc-VQDPT 法による非調和振動状態計算を組み合わせることで上記の問題を解決する。考案した手法をアドレナリン受容体のリガンド結合部位に相当する 5 残基ペプチド Ser-Ile-Val-Ser-Phe-NH₂(SIVSF:

図1)に適用し、実験により取得されたスペクトルと比較することで構造決定を行った。講演では、それらの結果について報告する。

[1] Yagi, K.; Otaki, H., *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 084113.

図 1. SIVSF

林 重彦

京都大学大学院理学研究科化学専攻 教授 〒606-8502 京都市左京区北白川追分町 E-mail: hayashig@kuchem.kyoto-u.ac.jp

1997年 京都大学大学院理学研究科化学専攻 博士課程修了

2005年 京都大学大学院理学研究科化学専攻 准教授

2013年 現職



柔らかいタンパク質の分子機能の理解と設計

タンパク質分子の機能においては、タンパク質分子の作る触媒場の中で活性化される化学反応、すなわち酵素化学反応が重要な役割を果たす。酵素の触媒活性は一般的に非常に高く、その触媒活性の制御を用いて様々な分子機能が発現する。最近、タンパク質分子に特徴的な遅く大きな構造熱揺らぎが、酵素の高い触媒活性重要であることが実験的に示唆されているが、直接的な証拠がなく大きな論争となっている。

そのような酵素活性の分子機構を分子シミュレーションにより探るために、近年、広く用いられ成功を収めている手法が、分子軌道法や密度汎関数法などの量子化学的(QM)手法と、生体分子の分子シミュレーションで通常用いられている分子力場に基づく分子力学的(MM)手法をハイブリッドする quantum mechanical/molecular mechanical (QM/MM) 法である。我々は、QM/MM 法を用いて様々な機能に関わる酵素活性の分子機構を探ってきた [1,2]。

しかしながら、そのような QM/MM 法の成功の一方で、限界も明らかになってきた。最も大きな困難は、タンパク質分子に特徴的な遅く大きな構造熱揺らぎを考慮するための十分な統計サンプルが取れないことである。この問題を解決するために、我々は、新規な QM/MM 自由エネルギー法 (QM/MM RWFE-SCF 法) を開発した [3]。本発表では、QM/MM RWFE-SCF 法の簡単な解説と共に、 α アミラーゼ [3,4] と Ras-GAP G タンパク質の酵素反応解析への適用を通して見えてきたタンパク質の高い酵素活性における構造熱揺らぎの役割を議論する。これらの酵素では、反応遷移状態生成の伴い、タンパク質の大きな構造変化が観測され、それにより、反応活性化エネルギーが減少し、酵素触媒活性が高まっていることが示された。

また、QM/MM RWFE-SCF 法は、新規機能を有する変異体タンパク質の設計に力を発揮する。変異体の設計・解析においては、変異導入によるタンパク質の構造変化を十分考慮する必要があるが、タンパク質の構造熱揺らぎによる緩和を十分考慮することが可能な本手法を用いることにより、より正確な変異体のモデリングが可能となる。本発表では、光操作で用いられる微生物型ロドプシンの色変異体の設計についての研究を紹介する。

Reference: [1] 林, CSJ カレントレヴュー, 08, 第 17 章, 166 (2012). [2] 林, 化学フロンティア 23, 化学同人, 第 6 章, 89-98 (2014). [2] Kosugi and Hayashi, *J. Chem Theory Comput.* **8**, 322 (2012). [3] Kosugi and Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 7045 (2012).

渡邉宙志

東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター櫻井研究室 日本学術振興会特別研究員 157-0073 神奈川県横浜市緑区長津田町 4259 B-62 E-mail: watanabe.h.au@m.titech.ac.jp

2009 年 名古屋大学理学研究科物質理学専攻 博士過程修了 2010 年 カールスルーエ工科大学物理化学科 ポスドク 2014 年 現職



Size-Consistent Multipartitioning QM/MM

高精度、高コストの量子力学計算(QM)と低精度、低コストの分子力学計算(MM)を組み合わせた QM/MM 法は、それぞれの欠点を補うことができる有効な手法である。しかしながら、QM/MM 法を時間発展の MD シミュレーションに用いる場合、空間的および時間的な 2 つの不連続性のために溶媒分子を QM 領域に含めるには困難が伴う。空間的な不連続性は、QMと MM 法が表す溶媒の分子的性質が異なるために、2 つの領域の間に生じる不自然な層境界として現れる。一方、時間的不連続性は、MM 分子の QM 領域への侵入、あるいは QM 分子の MM 領域への拡散を防ぐために通常行なわれる QM 領域の再定義が原因となる。つまり乱暴な分子定義の切り替えは系のハミルトニアンを突然変化させ、力の不連続を引き起こすので、エネルギー保存が実現しない。

この問題を解決するために、adaptive QM/MM 法と呼ばれる修正的な手法がいくつか提唱されてきた。第一世代の QM/MM 法は、空間的な不連続性の軽減を目的しており、QM と MM の境界に遷移領域を設け、分子性質を徐々に切り替える方法を採用する。しかし、これら手法は、QM や遷移領域の分子数が変化すると、時間的な不連続性が生じ保存量が存在しないという欠点がある。第二世代の adaptive QM/MM 法は、多分割(Multi-partitioning)法を採用している。ここで Partitioning は、QM と MM の分割方法を意味する。多分割法では、異なる QM/MM 分割を施した系を複数定義し、個々に得られたエネルギーと力を固有の方法で重ね合わせ、系の有効力とエネルギーを算出する。多分割法の最大の利点は系のハミルトニアンを定義することができることであり、MM/MM 計算では不連続性の除去に成功している。しかしながら、QM/MM では、エネルギーが保存には成功していないことに加え、計算効率が非常に悪く、空間的不連続性の除去も完全ではない。

本研究で、我々は第三世代の adaptive QM/MM 法として Size-Consistent Multipartitioning (SCMP) 法を提唱する。第二世代の多分割法は、QM 領域のサイズが分割毎に異なっているのに対して、SCMP 法では全ての分割で同じサイズの QM 領域を持つように設定する。またその分割法に対応した、有効力とエネルギーの算出の枠組みも構築した。

今回は、ベンチマークとして、バルクの水に対して本手法を適用し1)連続的な QM/MM 境界によって人為的エラーの回避。2)保存量が存在する安定した MD。3)効率的な並列化、などが実現されること実証する。

山下雄史

東京大学先端科学技術研究センター 特任准教授153-8904 東京都目黒区駒場4-6-1

E-mail: yamashita@lsbm.org

2004年 京都大学大学院理学系研究科化学専攻 博士課程修了

2004年 東京大学大学院総合文化研究科 博士研究員

2007年 ユタ大学化学科 博士研究員

2010年 シカゴ大学化学科 博士研究員

2011年 現職



分子動力学シミュレーションによる分子機能の研究

計算機性能の向上や分子動力学計算ソフトウェアの充実により、近年、分子動力学シミュレーションを用いて、簡単にタンパク質の構造変化や機能を研究できるようになってきた。すでに、すべてのアミノ酸に対する力場パラメータが与えられており、これらを組み合わせるだけで任意のタンパク質のポテンシャル関数が得られる。

しかしながら、系を記述するポテンシャル関数は様々な観点で大きく制約されている。1つには精度の問題がある。最近、我々は分子動力学計算に基づく結合自由エネルギー予測技術を応用して、分子認識や創薬の研究に取り組んでいるが、その中で定量的な結合自由エネルギー予測には精度の高いポテンシャル関数が必須であることを経験している[1-2]。AMBER や CHARMM の開発グループを中心に現在も力場パラメータの改善は続いているが、その中で藤谷らが提案している FUJI 力場[3]の精度はかなり良いものになっている。

標準的力場のもう1つの大きな欠点は、化学反応を表現できないことである。特に、水中やタンパク質のチャネルの中のプロトンは、グロッタス機構により化学結合の組み替えを伴って移動するので、標準的力場で表現するのは難しい。一方で、分子軌道法計算を on-the-fly で実行しポテンシャルを与えることも可能であるが、計算コストが高く長時間の計算には向かない。この問題を解決する方法の1つは、多状態版の経験的原子価結合 (MS-EVB, multistate-empirical valence bond) 法を用いることではないかと思われる[4-9]。実際、標準的力場の計算コストと大きく変わらない計算コストでプロトン移動計算が可能である。

本発表では、標準的力場では記述しきれないタンパク質機能の問題が、上記のような工夫により分子動力学シミュレーションで研究できるようになってきた事例を紹介する。特に、力場開発の重要性の観点から議論したいと考えている。

References:

- [1] T. Yamashita et al., Chem. Pharm. Bull., 62 (2014), pp. 661-667; Chem. Pharm. Bull. (accepted).
- [2] T. Yamashita and H. Fujitani, Chem. Phys. Lett., 609 (2014), pp. 50-53; T. Nakayama, E. Mizohata, T. Yamashita et al., Protein Sci. (accepted).
- [3] H. Fujitani et al., J. Chem. Theory Comput., 5 (2009) pp. 1155-1165.
- [4] T. Yamashita, JPS Conf. Proc., 1 (2014), pp. 013086
- [5] J. Xu, T. Yamashita, N. Agmon, and G.A. Voth, J. Phys. Chem. B, 117 (2013), pp. 15426-15435.
- [6] H. Fujitani, K. Shinoda, T. Yamashita, and T. Kodama, J. Phys.: Conf. Ser., 454 (2013), pp. 012018.
- [7] T. Yamashita and G.A. Voth, J. Am. Chem. Soc., 134 (2012), pp. 1147-1152.
- [8] T. Yamashita, Y. Peng, C. Knight, and G.A. Voth, J. Chem. Theory Comput., 8 (2012), pp. 4863-4875.
- [9] T. Yamashita and G.A. Voth, J. Phys. Chem. B, 114 (2010), pp. 592-603.

長谷川 淳也

北海道大学触媒化学研究センター 教授 001-0021 札幌市北区北 21 条西 10 丁目

E-mail: hasegawa@hokudai.ac.jp

理化学研究所計算科学研究機構 客員研究員



1999年 京都大学工学研究科合成・生物化学専攻 助手→助教

2008 年 京都大学工学研究科合成·生物化学専攻 講師

2011年 京都大学福井謙一記念研究センター 准教授

2012年 北海道大学触媒化学研究センター 教授 (現職)

2013年 理化学研究所計算科学研究機構 客員研究員 (現職)



凝集系における分子の励起状態と分子間相互作用

周辺環境との相互作用により、分子の励起エネルギー準位が顕著に変化する系が知られている。ソルバトクロミズムや光機能性蛋白質におけるカラーチューニング等の光吸収に関する現象のメカニズムは、近年理論的に研究が進んできた。我々はカラーチューニング機構ついて、主にレチナール蛋白質を題材として研究してきた[1,2]。分子の励起状態が分子内電荷移動性を持つ場合、周辺環境の静電ポテンシャルによってエネルギー準位が大きく変化することが明らかになった。他方で周辺環境の電子状態に由来する分子間相互作用も無視できない影響を与えることを見出した[1,2]。また、このような分子間相互作用は、励起状態における電子移動過程にも影響を及ぼすと考えられる。光誘起電子移動のポテンシャル面が周辺環境の分極に大きな影響を受けることを示唆する研究も報告されている[3]。

本研究の課題は、これらの現象の本質である分子間相互作用の記述を高度化することにある[4]。そのためには、溶質の励起エネルギーを改良するために考慮すべき分子間相互作用を見出す必要がある。そこで本研究では、 $\mathrm{HF/CIS}$ モデルを用いて励起エネルギーを与える演算子を考えた。 HF 波動関数 $\mathrm{[HF)}$ 、 CIS 波動関数 $\mathrm{\Sigma} \hat{S}_{ai}$ S_{ai} HF S_{ai} $\mathrm{S}_{$

【参考文献】[1] J. Hasegawa, K. J. Fujimoto, H. Nakatsuji, ChemPhysChem (Review) 12, 3106-3115 (2011). [2] J. Hasegawa, K. J. Fujimoto, and T. Kawatsu, J. Chem. Theo. Comp. 8, 4452-4461(2012). [3] M. A. Thompson, M. C. Zerner, J. Am. Chem. Soc. 113, 8210-8215 (1991). [4] J. Hasegawa, K. Yanai, K. Ishimura, ChemPhysChem (Communication), in press.