

## タンパク質機能発現に関わる構造、ダイナミクス、電子状態の理論解析

### Theoretical analysis of geometries, dynamics, and electronic structures involved in protein functions

堀 優太

筑波大学計算科学研究センター

#### 1. 研究目的

本申請課題では、大規模分子シミュレーション手法を用いることにより、「構造変化」、「ダイナミクス」、「電子状態」の観点からタンパク質の機能を理解することを目的とする。さらにこれらの手法や得られた知見を物質材料系へと適用することにより、計算バイオメティクスに関する新たな研究領域を切り拓く。具体的には、(1) タンパク質ミスフォールド機構の解明、(2) 水素酸化を触媒する酵素の反応・電子状態の解明、(3) 有機分子材料中のプロトン伝導機構の解明について研究を行う。

#### 2. 研究成果の内容

##### (1) タンパク質ミスフォールド機構の解明

亜鉛と銅を持つ金属タンパク質である SOD1 がミスフォールドを引き起こすメカニズムについて分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて解析を行った。平均二乗偏差から、SOD1 内の静電ループの構造揺らぎが大きいことがわかった。特に亜鉛と銅が活性中心から外れることによって、その構造揺らぎが大きくなることがわかった。SOD1 において、亜鉛の結合は構造安定化に重要であると考えられているため、銅や亜鉛の解離は構造不安定化につながり、ミスフォールディングや凝集化を引き起こすこと示唆された。

##### (2) 水素酸化を触媒する酵素の反応・電子状態の解明

[NiFe]ヒドロゲナーゼは、Ni と Fe 原子を含む活性部位において、水素分子の分解・合成反応を常温常圧で触媒する。これまでに、X 線結晶解析や分光解析により活性中心の構造が調べられてきたが、活性中心に含まれる水素原子種の状態や電子を直接検出するのは困難な課題であり、理論計算に基づく幾何構造・電子構造の解析が必須となる。

酸化型[NiFe]ヒドロゲナーゼの構造・電子状態・形成過程を調べるために、量子化学計算による解析を行った。還元型[NiFe]は酸素分子によって、発熱的に酸化型[NiFe]ヒドロゲナーゼに変換されることがわかった。酸化型[NiFe]ヒドロゲナーゼから還元型へ戻る過程では、外部からのプロトンと電子の供給が重要な過程であることがわかり、[NiFe]ヒドロゲナーゼ内に存在する鉄硫黄クラスターが還元過程で重要な役割を果たすことがわかった。

(3) 有機分子材料中のプロトン伝導機構の解明

プロトン伝導物質として、イミダゾールとトリアゾール分子を取り上げ、メタンホルホン酸との有機結晶中におけるプロトン伝導過程のエネルギーについて調べた。ポテンシャルエネルギー解析から、プロトン伝導経路を特定することができた。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

本申請課題では、スーパーコンピュータを用いた大規模分子のシミュレーションを実行した。本計算により、実際に実験で取り扱うことができる空間スケールの計算を実行することができ、実験との共同研究を推進することができた。また、本プログラムの支援により、「次世代若手研究者による応用計算・理論化学研究会 2023」を開催することができた。これにより、若手研究者同士の新たな研究ネットワークを構築することができた。

4. 今後の展望

各研究課題において、多くの計算結果を得ることができたため、今後は、これらの計算結果をとりまとめて学術論文誌への投稿を行っていく。

5. 成果発表

(1) 学術論文

1. “Organocatalytic-racemization reaction elucidation of aspartic acid by density functional theory”, Natsuki Watanabe, Yuta Hori, Mitsuo Shoji, Mauro Boero, Yasuteru Shigeta, *Chirality*, 35(9), 645–651 (2023). DOI: 10.1002/chir.23573
2. “Enantioselective Amino Acid interactions in Solution”, Natsuki Watanabe, Mitsuo Shoji, Koichi Miyagawa, Yuta Hori, Mauro Boero, Masayuki Umemura, Yasuteru Shigeta, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25, 15023–15029 (2023). DOI: 10.1039/D3CP00278K
3. “Development of an Iron(II) Complex Exhibiting Thermal- and Photo-induced Double Proton-transfer-coupled Spin Transition in a Short Hydrogen Bond”, Takumi Nakanishi, Yuta Hori, Yasuteru Shigeta, Hiroyasu Sato, Ryoji Kiyanagi, Koji Munakata, Takashi Ohhara, Atsushi Okazawa, Rintaro Shimada, Akira Sakamoto, Osamu Sato, *Journal of the American Chemical Society*, 145(35), 19177–19181 (2023). DOI: 10.1021/jacs.3c06323

(2) 学会発表

1. 堀優太、「実験との連携による酵素触媒反応の機構解析と理論設計」、化学反応経路探索のニューフロンティア 2023、大阪公立大学、2023 年 9 月 11 日（招待講演）
2. 堀優太、「無水プロトン伝導物質の設計に向けた計算化学による伝導機構の理論解析」、マテリアル・計測ハイブリッド研究センター若手フォーラム、東北大学、2023 年 11 月 7 日（招待講演）

(3) その他

使用計算機	使用計算機に ○	配分リソース※	
		当初配分	追加配分
Cygnus	○	10,000	0
Wisteria/BDEC-01	○	50,000	0
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。			