

蛋白質における電子・プロトン・エネルギー移動反応の 分子機構の理論解析

Theoretical investigation of molecular mechanisms of electron, proton and energy transfer reactions in proteins

齊藤圭亮

東京大学 先端科学技術研究センター

1. 研究目的

蛋白質におけるプロトン(H⁺)/電子/エネルギー移動反応はあらゆる生体反応において重要な役割を演じているが、その分子機構は不明であることが多い。本研究の目的は、計算機科学と生命分野との共同研究により蛋白質構造を用いた理論計算を行い、H⁺/電子/エネルギー移動の機構を調べる手段を確立し、それを種々の蛋白質（光受容・物質輸送蛋白質等）に応用し生体内の反応機構の解明に役立てることである。

2. 研究成果の内容

2.1 光合成光捕集・反応中心に関する研究

光合成蛋白質では、光吸収、励起エネルギー移動、電荷分離、電子移動、プロトン移動が互いに連動して反応が進行する。特に光化学系 II においては Mn₄CaO₅ 錯体によって水分解が触媒される。これに関する以下の成果を得た。

【成果 1】光合成光捕集複合体における遠赤色吸収クロロフィルの同定と設計原理を明らかにした。分光解析と量子化学計算を組み合わせ、あるクロロフィル二量体を中心とするクロロフィル三量体配置が約 710 nm 吸収の起源であることを示した[1].

【成果 2】光化学系 II の S₂→S₃ 遷移において、酸素発生中心から電子受容体チロシン TyrZ へ電子が渡る機構を解析した。水素結合ネットワークを介した電子移動経路を明らかにし、水分解反応における酸化力伝達の分子機構を示した[2].

【成果 3】フィコシアノビルン結合蛋白質の緑色/赤色吸収切替機構を比較した。発色団周辺のプロトン化状態の違いが、発色団と周辺アミノ酸残基との相互作用を変化させ、吸収波長の違いを生み出すことを明らかにした。[3].

【成果 4】II 型光合成反応中心のトリプトファン残基の酸化還元特性を解析した。これにより、トリプトファン残基が電子移動補助と光保護の双方に関与することをエネルギー論的に明らかにした[6].

【成果 5】光化学系 II 水分解反応におけるプロトン移動経路と電子移動経路について、最近の構造・分光・理論研究を総説した。水分解反応で越えるべきエネルギー障壁と未解決課題を整理した[7].

【成果 6】II 型光合成反応中心に結合するカロテノイドの一電子酸化電位を量子化学

計算により評価した。trans 体と cis 体の電子供与性の違いを比較し、カロテノイドの配向と光保護機能の関係を示した[10].

【成果 7】II 型光合成反応中心における代替電荷分離経路の分子基盤を解析した。バクテリオクロフィルとバクテリオフェオフィチンの置換基配向が、正統経路と代替経路の切替や中間体安定化を決めることを示した[12].

【成果 8】酸素発生中心近傍のヒスチジンのプロトン化状態が Mn_4CaO_5 錯体の酸化力をどのように変えるかを解析した。ヒスチジンのプロトン化状態が水分解活性制御に関与し得ることを示した[13].

2.2 光受容・プロトン移動蛋白質に関する研究

【成果 9】*Rubrobacter xylanophilus* ロドプシンに特有な三角形水クラスターの形成要因を解析した。周辺残基配置と水素結合ネットワークが、独特の水分子トポロジーを生むことを示した[5].

【成果 10】バクテリオロドプシンのプロトン移動経路出口に提案されていたプロトン化水クラスターを再検討した。その安定性と実在性を理論的に見直し、プロトン放出部位の構造解釈に新たな知見を与えた[8].

2.3 その他の蛋白質・疾患関連研究

【成果 11】ヒト aquaporin 1 について、細胞外グリコシル化がヘリックス配置と His180/Arg195 周辺の水素結合を変化させることを示した。これにより、選択フィルター構造とチャネル機能を調節する分子機構を明らかにした[4].

【成果 12】原因不明症例で同定された DNA2 の ATP 結合モチーフ変異について構造解析を行った。ATP 結合部位の再配置によりヘリカーゼ活性が低下する可能性を示し、病的変異の分子基盤を提案した[9].

【成果 13】ショウジョウバエの Rhodopsin 7 が嗅覚感覚ニューロンの発火頻度制御に関与することを明らかにした。細胞外電場変化に対する神経応答制御に Rhodopsin 7 が必須であることを示した[11].

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

上記の成果は分子動力学シミュレーション(MD)と量子力学/分子力学(QM/MM)計算を主軸にするものである。これらの計算では、プロトン化状態、酸化状態、発色団配向、蛋白質構造ゆらぎなどの条件を変えながら、大規模な計算を多数実行する必要がある。そのためには、Miyabi-G および Pegasus の計算資源が必要であった。学際共同利用プログラムにより、複数の蛋白質系について構造サンプリングとエネルギー評価を並行して進めることができ、短期間で上記の研究成果をまとめるうえで大きな役割を果たした。

4. 今後の展望

光合成蛋白質をはじめとする光受容蛋白質におけるプロトン移動、電子移動、光吸収過程について、MD 計算と量子化学計算を組み合わせた理論解析を継続する。今後は

単体の蛋白質だけでなく、クライオ電子顕微鏡構造に基づく光合成超複合体も対象に加え、光エネルギーの捕獲・伝達・反応利用が蛋白質環境によってどのように制御されるかを明らかにしたい。また、本手法は創薬標的蛋白質や疾患関連蛋白質の機能解析にも応用できることが示された。医学系分野の共同研究をさらに展開したい。

5. 成果発表

(1) 学術論文

- [1] Keisuke Saito, Makiko Kosugi, Linhao Qiu, Jun Minagawa, and Hiroshi Ishikita “ Identification and design principles of far-red-absorbing chlorophyll in the light-harvesting complex” , *J. Biol. Chem.* 301 (2025) 108518. doi: 10.1016/j.jbc.2025.108518
- [2] Hiroyuki Tamura, Keisuke Saito, and Hiroshi Ishikita “Electron transfer mechanism from the oxygen-evolving complex to the electron-acceptor tyrosine during the S₂ to S₃ transition in photosystem II” , *ACS Omega* 10 (2025) 24461-24471. doi: 10.1021/acsomega.5c00945
- [3] Tomoyasu Noji, Keisuke Saito, and Hiroshi Ishikita “Distinct protochromic mechanisms driving green/red absorption in phycocyanobilin-binding proteins ” , *Biochemistry* 64 (2025) 2823-2833. doi: 10.1021/acs.biochem.4c00870
- [4] Keisuke Saito, Yasuhiro Kajihara, and Hiroshi Ishikita “Mechanistic insights into glycosylation-driven structural rearrangements in human aquaporin 1” , *Phys. Chem. Chem. Phys.* 27 (2025) 18459-18466. doi: 10.1039/D5CP01753J
- [5] Tomoyasu Noji, Masaki Tsujimura, Keisuke Saito, Keiichi Kojima, Yuki Sudo, and Hiroshi Ishikita “Origin of the unique topology of the triangular water cluster in *Rubrobacter xylanophilus* rhodopsin” , *Biophys. Physicobiol.* 22 (2025) e220018. doi: 10.2142/biophysico.bppb-v22.0018
- [6] Tomoyasu Noji, Keisuke Saito, and Hiroshi Ishikita “ Energetics of tryptophan residues in electron transfer and photoprotection of type-II photosynthetic reaction centers” , *PNAS Nexus* 4 (2025) pgaf278. doi: 10.1093/pnasnexus/pgaf278
- [7] Hiroshi Ishikita and Keisuke Saito “Current perspectives on proton and electron transfer pathways in photosystem II water oxidation” , *Plant Cell Physiol.* 66 (2025) 1666-1676. doi: 10.1093/pcp/pcf107
- [8] Manoj Mandal, Tomoyasu Noji, Keisuke Saito, and Hiroshi Ishikita “Revisiting the proposed protonated water cluster at the exit site of the

proton-transfer pathway in bacteriorhodopsin” , *J. Phys. Chem. B* 129 (2025) 10657-10665. doi: 10.1021/acs.jpcc.5c03321

- [9] Keisuke Saito, Yukiko Yatsuka, Ayuno Kawakami, Shinichiro Kumagaya, Nana Akiyama, Yasushi Okazaki, Kei Murayama, and Hiroshi Ishikita “A DNA2 mutation in the ATP-binding motif identified in a diagnostically unresolved individual” , *Front. Mol. Biosci.* 12 (2025) 1706392. doi: 10.3389/fmolb.2025.1706392
- [10] Keisuke Saito and Hiroshi Ishikita “Redox potentials of carotenoids associated with type-II photosynthetic reaction centers” , *Plant Cell Physiol.* 67 (2026) 367-376. doi: 10.1093/pcp/pcaf167
- [11] Masaki Kataoka, Keisuke Saito, Kazuaki Ikeda, Naoyuki Fuse, Hiroshi Ishikita, and Nobuaki K. Tanaka “Rhodopsin 7 is indispensable for regulating the firing rates of olfactory sensory neurons in response to extracellular field potential changes in *Drosophila melanogaster*” , *Eur. J. Neurosci.* (2026) doi: 10.1111/ejn.70509
- [12] Tomoyasu Noji, Keisuke Saito, Hiroyuki Tamura, and Hiroshi Ishikita “Molecular basis for alternative charge separation pathways in type-II photosynthetic reaction centers” , *PNAS Nexus* (2026) pgag111. doi: 10.1093/pnasnexus/pgag111
- [13] Keisuke Saito and Hiroshi Ishikita “Histidine protonation and the oxidizing power of the oxygen-evolving complex” , *ChemPhotoChem* (2026) doi: 10.1002/cptc.70166

(2) 学会発表

1. 仲間 政樹、野地 智康、小島 慧一、吉澤 晋、石北 央、須藤 雄気「光駆動 $\text{Cl}^- \cdot \text{SO}_4^{2-}$ 輸送体シネコシスティスハロロドプシン(SyHR)の基質認識・輸送における塩基性アミノ酸残基の役割」第 16 回日本生物物理学会中国四国支部大会 (2025 年 5 月 17 日-18 日)、国内、口頭、かがわ国際会議場
2. Ko Imaizumi, Shin-ichi Arimura, Taishi Nishimura, Ryo Nagao, Keisuke Saito, Takeshi Nakano, Hiroshi Ishikita, Takumi Noguchi, Kentaro Ifuku “Engineering of an extrinsic subunit of photosystem II to enhance the water oxidation activity” , 2025 Photosynthesis Gordon Research Seminar (2025 年 7 月 26 日-27 日)、国際、Grand Summit Hotel at Sunday River, ME, USA
3. Makiko Koizumi, Hiroshi Ishikita, Keisuke Saito “Long-wavelength type LHC from green alga” , The 16th International Conference on Tetrapyrrole Photoreceptors of Photosynthetic Organisms (2025 年 8 月 24

- 日-27 日)、8 月 25 日、国際、口頭、招待講演、The RPTU University of Kaiserslautern、Kaiserslautern、Germany
4. 齊藤 圭亮、山本 大輔「光合成超分子複合体の動的構造解析による環境適応原理の解明」光合成ユビキティ第 4 回領域会議 (2025 年 6 月 8 日-10 日)、6 月 8 日、国内、口頭、埼玉県秩父市ホテル美やま
 5. 齊藤 圭亮、邱 林昊、石北 央「LHCI における「レドクロロフィル」の配位子が光吸収波長に与える影響」光合成ユビキティ第 4 回領域会議 (2025 年 6 月 8 日-10 日)、6 月 10 日、国内、ポスター、埼玉県秩父市ホテル美やま
 6. 齊藤 圭亮、邱 林昊、石北 央「構造生物学と理論化学で解き明かす光合成光捕集のユビキティ」第 25 回日本蛋白質科学会年会 (2025 年 6 月 18 日-20 日)、6 月 20 日、国内、ワークショップ、兵庫県アクリエひめじ
 7. 齊藤 圭亮、石北 央「光捕集複合体におけるレドクロロフィルの設計原理」光合成セミナー2025 (2025 年 6 月 28 日-29 日)、6 月 29 日、国内、口頭、龍谷大学
 8. 石北 央、齊藤 圭亮「 $S_2 \rightarrow S_3$ 遷移における水分子配置とプロトン化状態の再考」光合成セミナー2025 (2025 年 6 月 28 日-29 日)、6 月 29 日、国内、口頭、龍谷大学
 9. 齊藤 圭亮、邱 林昊、石北 央「LHCI におけるレドクロロフィルの配位子が光吸収波長に与える影響」光合成セミナー2025 (2025 年 6 月 28 日-29 日)、6 月 29 日、国内、ポスター、龍谷大学
 10. 辻村 真樹、石北 央、齊藤 圭亮「タンパク質環境が水素結合距離に与える影響の解析」第 19 回分子科学討論会 (2025 年 9 月 9 日-12 日)、9 月 10 日、国内、口頭、広島国際会議場
 11. 野地 智康、齊藤 圭亮、田村 宏之、石北 央「光センサータンパク質の構造に基づいた光環境応答機構の解析」第 19 回分子科学討論会 (2025 年 9 月 9 日-12 日)、9 月 11 日、国内、口頭、広島国際会議場
 12. Masaki Tsujimura, Keisuke Saito, Hiroshi Ishikita “Characterization of proton transfer dynamics in photosystem II D1 mutants using time-resolved spectroscopy” , The 63rd Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (2025 年 9 月 24 日-26 日)、9 月 24 日、国内、ポスター、奈良県コンベンションセンター
 13. Masaki Tsujimura, Keisuke Saito, Hiroshi Ishikita “Computational insights into proton-coupled electron transfer in photosystem II” , The 63rd Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (2025 年 9 月 24 日-26 日)、9 月 25 日、国内、ポスター、奈良県コンベンションセンター

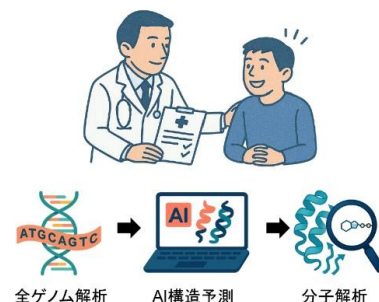
14. Keisuke Saito, Hiroshi Ishikita “Control Mechanisms of Absorption Wavelengths in Photosynthetic Light-Harvesting Complexes”, CCS International Symposium 2025 (2025 年 10 月 6 日-7 日)、10 月 7 日、国際、ポスター、つくば国際会議場
 15. Keisuke Saito “From Far-Red Light Harvesting to Water Splitting: Quantum Chemical Perspectives on Photosynthetic Energy Conversions.”, Japan-US Binational Photosynthesis Workshop 2025 (2025 年 11 月 16 日-18 日)、11 月 17 日、国際、口頭、招待講演、くにびきメッセ、松江
 16. 小杉 真貴子、斉藤 圭亮、米田 勇祐、倉持 光、石北 央、皆川 純 “Far-red light absorption and excitation energy transfer mechanism in the far-red light-harvesting antenna protein complex in *Prasiola crista*”, 第 67 回日本植物生理学会年会 (2026 年 3 月 13 日-15 日)、国内、発表形式未定、明治大学駿河台キャンパス
 17. 今泉 滉、有村 慎一、西村 太志、長尾 遼、斉藤 圭亮、中野 雄司、石北 央、野口 巧、伊福 健太郎 “A mutation that enhances PSII water oxidation: mechanistic insights and in vivo validation”, 第 67 回日本植物生理学会年会 (2026 年 3 月 13 日-15 日)、国内、ポスター、明治大学駿河台キャンパス
 18. 小杉 真貴子、柴田 穰、斉藤 圭亮、米田 勇祐、倉持 光、石北 央、皆川 純「緑藻ナンキョクカワノリが有する遠赤色光捕集アンテナ蛋白質複合体における長波長吸収とアップヒル型励起エネルギー移動メカニズム」第 67 回日本植物生理学会年会 (2026 年 3 月 13 日-15 日)、3 月 15 日、国内、ポスター、明治大学駿河台キャンパス
 19. 小杉 真貴子、斉藤 圭亮、米田 勇祐、倉持 光、石北 央、皆川 純「緑藻ナンキョクカワノリの遠赤色光捕集アンテナ蛋白質におけるアップヒル型励起エネルギー移動の解析」第 5 回原核光合成生物シンポジウム (2026 年 3 月 12 日)、3 月 12 日、国内、口頭、明治大学駿河台キャンパス
- (3) その他

プレスリリース「全ゲノム解析と AI タンパク質構造予測で「診断難民」の病因を解明 —未診断疾患を救う新しい診断支援アプローチ—

(東京大学、2025 年 11 月 21 日)

<https://www.rcast.u->

[tokyo.ac.jp/ja/news/release/20251121.html](https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/20251121.html)



筑波大学計算科学研究センター 2025 年度学際共同プログラム利用報告書

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース※		
		当初配分	移行*	一般利用による追加
Pegasus	○	1,760		2,000
Miyabi-G	○	18,810		
Miyabi-C				
※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。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				