

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

斉藤圭亮

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

【成果1】光合成光化学系 II の電子移動に関与するアミノ酸の役割を解明

光化学系 II は植物や藻類の光合成において水を分解し酸素を発生する反応を触媒する蛋白質である。ここでは、光誘起電子移動反応が起こり、それにより触媒部位が活性化される。その電子移動を仲介しているアミノ酸であるチロシン Z (TyrZ) の隣にはヒスチジン (His) とアスパラギン (Asp) が存在し、水素結合を形成しているが、その役割は不明であった。本研究では、His がラジカル化する可能性があること、また Asp の側鎖の向きが His のラジカル化の可否を制御していることを明らかにした。

【成果2】ロドプシン蛋白質で波長を制御しているアミノ酸残基を特定

Anion channelrhodopsin (ACR)は、オプトジェネティクスにおいて、光による神経の抑制ツールとして注目を集めてきた。しかし ACR は吸収波長のピークは 460 nm 付近と生体透過性が低いために、実際にオプトジェネティクスに応用する際には、効率が悪い。そこで、より有用なアプリケーションを作り出すために、より超波長を吸収するミュータントの創造が期待されている。しかしながら、当初 ACR の分子構造は実験的にわかっていなかった。そこで本研究では、すでに構造が解けている ChR の構造をベースにホモロジーモデリングおよび分子シミュレーションも用いて ACR の構造をモデルした。更に、その構造を元に岡山大学の須藤研究室と協力して、有用なミュータントの探索を行い、波長に影響のあるアミノ酸残基を特定した。

【成果3】溶媒の量子化学効果を取り入れた計算手法の効率化と精度向上

我々が以前開発した size-consistent multipartitioning (SCMP) QM/MM 法は、溶媒の量子化学効果を分子動力学計算への取り込みを可能にした。SCMP 法の最大の欠点として、理論上すべての QM/MM 分割の重みが 0 となることが生じ得る。対策としては、QM/MM 分割数を増やせばよいが、計算コストの上昇を招く。そこで、本研究では、分割の更新方法に柔軟性も持たせて効率化を図った。具体的には、SCMP 法では QM 領域が乱れた場合、その QM/MM 分割はコンパクトな QM 領域をもつ QM/MM 分割に更新される（分割の更新）。従来は、更新後の構造は、最もコンパクトな QM/MM 分割に限られていたが、今回はその拘束条件を緩めて更新の頻度を増やした。その結果、シミュレーションが安定したことに加え、空間的連続性が上昇することで計算精度も向上することも確認した。

3. 学際共同利用として実施した意義

計算機の使用に当たって、筑波大学計算科学研究センターの重田教授のグループより、技術面・学術面の両面から多くの助言をいただいた。メニーコア CPU マシンに関しても、助言によりスムーズなプログラムの導入に成功した。

4. 今後の展望

これまでの研究で、蛋白質内プロトン移動の機構を調べる手段が確立されていたが、当年度は、プロトン移動だけでなく、蛋白質内電子移動やエネルギー移動についても研究対象とし、光合成蛋白質の電子移動機構や光受容・物質輸送蛋白質の光反応に関する研究を新たに行った。その成果として、それらの蛋白質内反応の分子機構を理論的に調べる手段が確立されつつある。今後はこれらの方法を組み合わせることで、より複雑な酵素の反応機構の全体像を解明することに挑戦していきたい。

5. 成果発表

(1) 学術論文

- Keisuke Kawashima, Keisuke Saito, Hiroshi Ishikita, *Biochemistry*, 57, 4997-5004 (2018)
- Yoshitaka Saga, Keiya Hirota, Sayaka Matsui, Hitoshi Asakawa, Hiroshi Ishikita, Keisuke Saito, *Biochemistry*, 57, 3075-3083 (2018)
- Keisuke Kawashima, Hiroshi Ishikita, *Chem. Sci.* 9, 4083-4092 (2018)
- Keisuke Kawashima, Tomohiro Takaoka, Hiroki Kimura, Keisuke Saito, and Hiroshi Ishikita, *Nat. Commun.*, 9, 1247 (2018)
- Keiichi Kojima, Hiroshi C. Watanabe, Satoko Doi, Natsuki Miyoshi, Misaki Kato, Hiroshi Ishikita, Yuki Sudo, *Biophysics and Physicobiology*, 15, 179-188 (2018)

- Hiroshi C.Watanabe, *Molecules*, 23, 1882 (2018)

(2) 学会発表

- Hiroshi Ishikita, "Molecular structure and function of photosystem II", 1st Asia-Oceania International Congress on Photosynthesis, Beijing, 2018 年 8 月
- 斉藤 圭亮, 「光化学系 II における水分解酸素発生反応の分子機構」生物物理学会年会, 岡山市, 2018 年 9 月
- Hiroshi Ishikita, "Redox potentials of cofactors in electron transfer branches in photosynthetic reaction centers", 日本生物物理学会年会, 岡山市, 2018 年 9 月
- 渡邊宙志, 「実用的なアプリケーションへ向けた size-consistent multipartitioning 法の改良」, 分子化学討論会, 福岡, 2018 年 9 月
- Hiroshi Watanabe, "Structural modeling and molecular simulations provide insights into the functional mechanism of anion channelrhodopsin-2", 日本生物物理学会年会, 岡山市, 2018 年 9 月
- 石北 央, 「実験結果ありきではない蛋白質分子の理論研究をめざして」, 理研シンポジウム 計算で物事を理解する予測する, 和光市, 2018 年 10 月
- Hiroshi Ishikita, "Electron and proton transfer reactions in photosynthetic reaction centers", 10th symposium on Discovery, Fusion, Creation of New Knowledge by Multidisciplinary Computational Sciences, つくば市, 2018 年 10 月
- Hiroshi Watanabe, "Recent progress and development toward incorporation of quantum chemical effects by size-consistent multipartitioning quantum mechanical/ molecular mechanical method", Joint Conference of EMLG/JMLG Meeting and the 41th Symposium on Solution Chemistry of Japan, 名古屋, 2018 年 11 月
- Hiroshi Watanabe, "Quantitative analysis of QM/MM artifacts and its correction in adaptive QM/MM", 1th FIFC symposium, 京都, 2019 年 2 月
- Hiroshi Watanabe, "Incorporation of quantum chemical effects of solvent into molecular dynamics simulation", American Chemical Society National Meeting & Expo, Orland, 2019 年 3 月

(3) その他

なし

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
COMA	○	86,400	21,600
Oakforest-PACS	○	304,400	
※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。			