

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：63903

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H02254

研究課題名(和文) 構造揺らぎ・構造変化に基づく生体分子の機能発現の理論的解明

研究課題名(英文) Theoretical study on biomolecular functions: Effects of conformational fluctuations and changes

研究代表者

斉藤 真司 (SAITO, SHINJI)

分子科学研究所・理論・計算分子科学研究領域・教授

研究者番号：70262847

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,900,000円

研究成果の概要(和文)：生体分子や液体などの系では、様々な時空間スケールで構造が揺らぎ、変化している。本研究課題では、構造揺らぎの下で、生体分子系における化学反応や構造変化が如何に進むのか、生体分子系の機能が如何に発現するのかについて理論・計算科学研究を進め、タンパク質の構造変化の不均一性や反応における重要な構造の存在、光合成細菌における高効率な励起エネルギー移動の分子機構を解明した。さらに、生体分子系に重要となる水やイオン水溶液のダイナミクスについても理論・計算科学研究を進め、水の構造・動力学・ガラス転移、さらに、水溶液中の水の集団配向運動のイオン・濃度依存性の分子機構を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

反応に関して、タンパク質の折れ畳みを例に構造変化の時間分布が従来の一次元理論では記述できないこと、異性化反応を例に反応前に構造変化に重要な構造励起状態の存在等を明らかにした。生体機能に関しては、光合成細菌における効率的励起エネルギー移動の分子機構を解明した。さらに、水に関する研究において、これまで見出されていなかった状態変化や低いガラス転移温度の起源等を解明した。これらの成果として、2018、2019年におけるJ. Chem. Phys.のLiquids, Glasses, and Crystals分野のベスト論文に2報の論文が選ばれる等、国際的にも本研究課題の学術的意義が認知されている。

研究成果の概要(英文)：In biomolecules and liquids, conformations fluctuate and change over a wide range of spatiotemporal scales. In this project, we conducted theoretical studies on how chemical reactions and conformational changes proceed in biomolecular systems and how biomolecular functions are brought about under fluctuations. As a result, we revealed the presence of heterogeneous conformational changes and important prepared structures before reaction. We have also clarified the molecular mechanism of efficient excitation energy transfer in photosynthetic bacteria. In addition, we conducted theoretical studies on the dynamics of water and ionic aqueous solutions. As a result, we found a new dynamical transition at a very low temperature and revealed the low glass transition temperature of water. Furthermore, we investigated the molecular mechanism of ion and concentration dependence of collective orientation relaxation of water in aqueous solutions.

研究分野：物理化学

キーワード：構造変化 生体分子系機能 励起エネルギー移動 概日リズム 反応速度 動的乱れ

### 1. 研究開始当初の背景

我々は、揺らぎ・構造変化に関するさまざまな解析手法の開発・展開を進めてきた。とくに、世界で初めて基準振動計算や分子動力学計算に基づく多次元分光法の計算手法を開発し、水の超高速エネルギー緩和の起源等を明らかにした。また、通常の相関関数では解明できない過冷却液体等に見られる動的不均一性を多時間相関関数により解明した。さらに、生体分子系における階層的で多様な構造変化動力学の解析に関して、多時間相関関数および 2 次元寿命スペクトルによる階層的動力学の解析手法の開発により異なる時間スケールをもつ運動間の動的カップリングの解明を可能にした。これらの研究に加え、構造変化に関する時間相関行列から最も遅い運動方向(反応座標)の抽出、他の運動方向(座標)とのカップリングの解析手法を開発しタンパク質の折れ畳み過程への解析など理論解析手法の開発に基づき、凝縮系の揺らぎの解析を行ってきた。

### 2. 研究の目的

生体分子や液体などの凝縮系は、幅広い時間・空間スケールで複雑な構造揺らぎ・構造変化ダイナミクスを示す。さらに、これらの系は様々な物性を示し、そして、化学反応が進行し、生体分子系では多様な機能が発現する。そこで、これまでの研究の発展として、本研究課題では、構造揺らぎの下で(1)生体分子系の化学反応、構造変化が如何に進むのか、また、(2)生体分子系の機能が如何に発現するのかなどを解明することを目的とした。さらに、これらの研究に加え、(3)生体分子系に欠かせない水の構造、ダイナミクスと熱力学などの分子機構の解明も目的とした。

### 3. 研究の方法

(1)生体分子系の化学反応や構造変化が如何に進むかを明らかにするため、HP35 タンパク質のフォールディング・アンフォールディング構造変化、Pin1 タンパク質における異性化反応がどのように起こるかについて解析を行った。とくに、HP35 タンパク質の構造変化の解析においては、分子動力学(MD)シミュレーション専用機である ANTON により生成された超長時間の軌跡データを用いて解析を行った。また、生体分子系は幅広い時間スケールの構造揺らぎを有し、反応や構造変化の速度も揺らいでいる。そこで、BPTI タンパク質の異性化を例に、MD 専用計算機 ANTON により生成された超長時間の MD シミュレーションデータを用いて、構造変化に関する速度がどのように揺らいでいるかについて解析を行った。

(2)生体分子系の機能が如何に発現するかを明らかにするため、シアノバクテリアの時計タンパク質 KaiC の概日リズムにおいて重要な過程である KaiC と KaiB の遅い結合について反応モデルを構築した。さらに、緑色硫黄細菌の Fenna-Mathews-Olson (FMO) タンパク質における BChl *a* の励起エネルギー、スペクトル密度を適切に求め、効率的な励起エネルギー移動の分子機構について解析を行った。

(3)生体分子系に重要となる水の構造、ダイナミクス等に関しては、様々な温度の水の構造とダイナミクスの解明のために、1 気圧で 300K から 140K にわたる幅広い温度における長時間の MD 計算を行い、構造、ダイナミクス、熱力学量に関する様々な解析を行った。さらに、量子力学的複素比熱や複素エントロピーを導入し、温度低下に伴い分子運動がどのように変化するか等についても解析を行った。

### 4. 研究成果

(1)生体分子系の化学反応や構造変化に関する 3 件の研究を以下に纏める。

HP35 タンパク質のフォールディング・アンフォールディング構造変化：villin headpiece subdomain (HP35) は非常に速い折り畳みを示す。この高速折り畳み構造変化の背後にある分子機構の解明を目的に、MD 専用計算機 ANTON により得られた約 400 $\mu$ s の軌跡を用いて解析を行った。まず、フォールディング・アンフォールディング転移に関わる最も遅いモード(反応座標)を決定し、そのモードに沿った遷移イベントを解析し、構造変化が C 末端から引き起こされる場合と N 末端から引き起こされる場合の 2 つの異なる経路で起こることを明らかにした(図 1)。また、NleNle 変異体のフォールディング・アンフォールディング転移は二状態モ

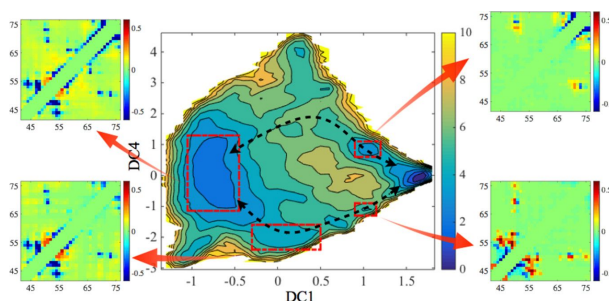


図 1. 野生型の HP35 の折れ畳みに関する構造変化の 2 次元自由エネルギー面(中央)、2 次元マップ上の構造における天然状態とのコンタクトマップとの違いを両側の図に示す。(Mori and Saito, J. Phys. Chem. B. **120**, 11683-11691 (2016).)

デルで近似的に表されるのに対し、野生型タンパク質においては複数の時間スケールをもつ複雑な構造変化過程を示すことも分かった。さらに、フォールディング・アンフォールディング転移の遷移時間の分布を解析し、実際の自由エネルギー障壁よりも小さな値を用いないと一次元理論モデルで fit できないことを示した。このように、HP35 のような小さなタンパク質においても不均一的にフォールディング・アンフォールディング転移が進行することを示すとともに、このような不均一的なタンパク質のフォールディング・アンフォールディング転移の一般的特徴であると考えられることを示した。

Pin1 タンパク質における異性化反応: タンパク質の立体構造の柔軟性は、酵素の触媒作用に不可欠である。しかし、タンパク質の立体構造変化やダイナミクスがどのように触媒反応に寄与しているのかについては、いまだ不明な点が多く、静的・動的な機構の解明が不可欠である。本研究では、Pin1 触媒による異性化反応に関する自由エネルギー面に基づく静的解析とともに、異性化に関する transition path sampling に基づく動的解析を行った。自由エネルギーの解析から、Pin1 が関与する水素結合が異性化に伴って強固に結合し、転位することを明らかにした。一方、transition path sampling 法の解析から、異性化反応は非常に速く、タンパク質の遅い構造変化が異性化反応と同時に起こることはなく、非平衡的に異性化過程が進行することが分かった。さらに、transition path sampling 法の軌跡の解析から、遷移状態を安定化させるために必要な特徴的なタンパク質立体構造をもつ「構造励起状態」を経て反応が進行することも明らかにした(図 2)。本研究の結果は、酵素反応が平衡状態から直接遷移状態への単純な熱活性化ではないことを示しており、酵素反応に関する Pauling の見解に新たな視点を加えるものであると考えられる。

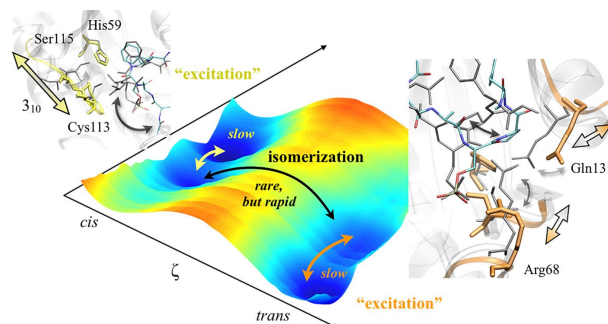


図 2. Pin1 の cis-trans 異性化の模式図(中央)と、cis から trans 状態、および trans から cis 状態への異性化反応の「構造励起状態」。(Mori and Saito, J. Phys. Chem. Lett. **10**, 474-480 (2019).)

BPTI タンパク質の構造変化における動的乱れ: 遷移状態理論では、反応に関与する運動は他の自由度の時間スケールに比べて最も遅く、熱平衡的に反応が進むと想定している。生体分子系は複雑な構造・相互作用をもち、幅広い時間スケールをもち、生体分子系の化学反応や構造変化においては、遷移状態理論で想定した状況で反応や構造変化が進むとは限らない。一分子動力学に関する理論的研究は数多く行われているが、動的乱れに関する分子論的理解は未だに不十分である。そこで、本研究では、BPTI タンパク質の Cys14-Cys38 ジスルフィド結合の異性化ダイナミクスがどのように起こっているのかについて解析を行った。解析には、MD 専用計算機 ANTON によって得られた約 1ms の軌跡を用いた。異性化ダイナミクスは、コンフォメーション状態間の遷移によって表され、ある状態からの遷移速度は内部状態間の揺らぎにより変調される。各状態からのコンフォメーション遷移の生存確率を解析し、生存確率の背後にある速度変調を内部状態間の揺らぎと関連付け、BPTI タンパク質における動的無秩序の微視的起源を明らかにした。

(2)生体分子系の機能の発現に関する 2 件の研究を以下に纏める。

シアノバクテリアの時計タンパク質における KaiB と KaiC の遅い結合: シアノバクテリアの体内時計は、KaiA、KaiB、KaiC の 3 つのタンパク質で構成されている。KaiC において、セリンおよびスレオニンにおけるリン酸化および脱リン酸化、ATP の加水分解が起こるとともに、KaiB と KaiC の結合は、3 個のタンパク質により発現される概日リズムに不可欠な遅延を系にもたらす。しかし、この遅延の起源が、KaiB または KaiC のいずれかの構造変化によるものかについて解明されていない。KaiC に KaiB が結合した構造の解析から、KaiB-KaiC 複合体の 6 量体が構成されると、隣接する 2 つの KaiB 間に強い静電的相互作用が働くことが明らかにされている。このことから、KaiB 間の相互作用により、KaiB-KaiC の複合体から KaiB 単量体の乖離が遅くなることが考えられる。そこで、本研究では、隣接する結合 KaiB 単量体間の引力相互作用による 6 量体型の KaiB-KaiC 結合によるモデルを構築した(図 3, 4)。この理論モデルに基づくと、

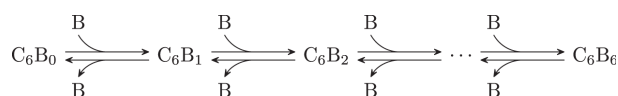


図 3. KaiB-KaiC 結合モデル。C<sub>6</sub>B<sub>n</sub> (n=0, 1, ..., 6)は、6 量体 KaiC と n 個の KaiB の複合体を示す。(Koda and Saito, Sci. Rep. **10**, 10439 (2020).)

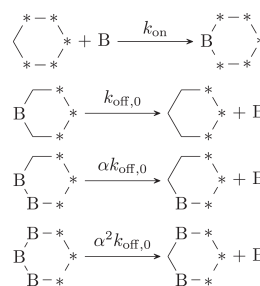


図 4. 本研究の KaiB-KaiC 結合モデルにおける KaiB の結合、解離。(Koda and Saito, Sci. Rep. **10**, 10439 (2020).)

KaiB が低濃度の場合、最初の速い結合とその後の遅い結合を定性的に説明することができる。また、結合速度のタンパク質濃度依存性、さらに、KaiB 濃度よりも KaiC 濃度の方が高い場合であっても、6 個の KaiB が 6 個の KaiC に結合した状態が他の結合状態よりも支配的に生成されるという実験結果も説明することができる (図 5)。さらに、本モデルから、KaiB と KaiC の濃度が等しい KaiABC 系の標準的な条件

( $[\text{KaiB}]_{\text{tot}} = [\text{KaiC}]_{\text{tot}} = 3.5 \mu\text{M}$ ) では、急速な KaiB-KaiC 結合となり得ることが予想されることから、KaiC の構造変化が KaiB-KaiC 結合の全ての過程の中で最も遅い可能性であることも示唆された。

FMO タンパク質における励起エネルギー移動: 光合成における最初の過程は、光捕集タンパク質による吸収と励起エネルギー移動 (EET) である。光合成系は常に複雑な揺らぎにさらされており、系内の色素分子の電子状態は揺らぎの影響を強く受けるとされる。しかし、光合成系における EET は高効率であることが知られている。そこで、本研究では、FMO タンパク質における高効率な EET がどのような分子機構により達成されているかについて解析を行った。緑色硫黄細菌中の光捕集タンパク質である FMO タンパク質は 3 量体で構成され、各単量体に 8 個のバクテリオクロロフィル *a* (BChl *a*) を有し、高効率の EET を示す。EET ダイナミクスの理論説明には、タンパク質中の色素分子の励起エネルギーとその揺らぎ (スペクトル密度)、色素分子間のカップリングが不可欠である。しかし、これまでの研究では、電子状態計算および MD シミュレーションの問題のため、BChl *a* 分子の励起エネルギーおよび LHCII 中の BChl *a* 分子のダイナミクスを正確に記述することができなかった。そこで我々は、これらの問題を解決し、FMO タンパク質内の全ての BChl *a* の励起エネルギーとスペクトル密度、BChl *a* 間のカップリングを適切に求め、EET ダイナミクスの解析に成功した。その結果、高いサイトエネルギーをもつ色素は、隣り合う色素との共鳴を高めるために大きなエネルギー揺らぎをもち、また、低いサイトエネルギーをもつ色素はそのサイトに励起エネルギーが捕捉されるのを防ぐために小さな揺らぎをもっていることを明らかにした。さらに、このような色素に依存する揺らぎにより、ほぼ理想的な EET が達成されていることも明らかにした (図 6)。この研究成果を契機とし、現在、高等植物の光捕集アンテナタンパク質 LHCII における効率的 EET ダイナミクスの解明を目指した研究を展開している。

(3) 生体分子系に重要となる水の構造・ダイナミクスに関する 2 件の研究を以下に纏める。

様々な温度の水の構造、ダイナミクス等の解析: 水は地球上に豊富に存在し、我々にとって最も身近な液体である。しかし、その物性は、他の物質には見られない様々な特異性を示す。水の特異性の起源についてこれまでに様々な説が提案され、現在、水の液液転移が最も蓋然性の高いシナリオと考えられている。このシナリオでは、高密度および低密度アモルファスに対応する高密度 (HD) および低密度 (LD) 液体状態が水に存在し、二状態間の揺らぎが水の熱力学的異常性の起源と考える。そこで、我々は、常温から極度の過冷却状態の水の構造、ダイナミクス、熱力学を解析した。まず、我々の以前の研究成果に基づき、第一水和圏内の水素結合の欠陥の有無に基づき水を二状態に分類することにより (図 7)、225K での比熱や等温圧縮率の極大などの熱力学的性質の変化を適切に説明できることを示した。また、この二状態モデルに基づき、温度低下に伴い水の HD 状態のクラスターの数

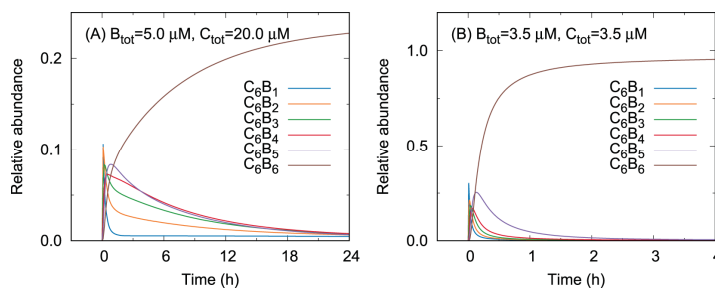


図 5.  $k_{\text{on}} = 2.0 \mu\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ,  $k_{\text{off},0} = 200.0 \text{s}^{-1}$ ,  $\alpha = 0.001$  のパラメータでの KaiB-KaiC 結合における  $C_6B_n$  の相対量の時間変化。(Koda and Saito, Sci. Rep. **10**, 10439 (2020).)

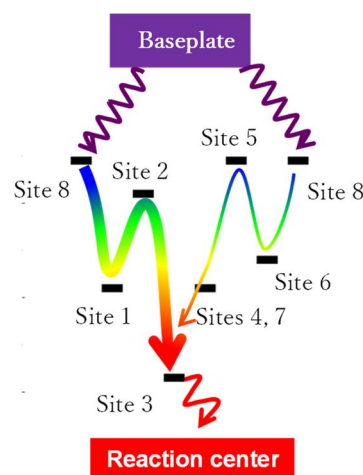


図 6. FMO タンパク質における励起エネルギー移動の模式図。(Saito, Higashi, and Fleming, J. Phys. Chem. B. **123**, 9762-9772 (2019).)

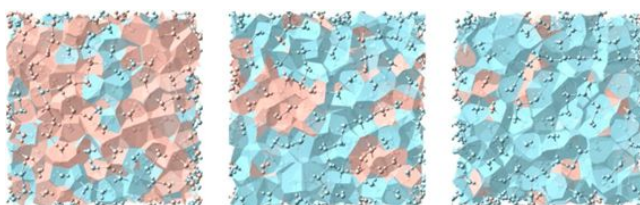


図 7. 本研究による二状態モデルに基づく水の模式図。左から 180, 220, 250K。(Saito, Bagchi, and Ohmine, J. Chem. Phys. **149**, 124504 (2018).)

や大きさが減少し、190K 以下の水においてはダイナミクスや熱力学的性質に HD 状態の影響が非常に小さくなり、水を実質的に LD 状態の一成分系とみなすことが可能となることが分かった。一方、270K 以上の水は HD 状態の一成分系とみなすことができることを明らかにした。

また、多くの物質で成り立つガラス転移温度と融点の間の“2/3 則”の予想に比べ、水のガラス転移温度は低い。そこで、水の運動性を解析し、1つの水素結合ドナーと2つの水素結合アクセプターをもつ3つの水素結合をもつ分子( $H^1O^2$  欠陥)が、水の構造変化に関する過渡的分子種として重要であることを示すとともに、190K 以下の極度な過冷却状態においても  $H^1O^2$  欠陥が生成され、水の構造変化が持続されることにより水が低いガラス転移温度を示すことを明らかにした(図8)。

量子力学的複素比熱および複素エントロピーの理論

提案と水のダイナミクスの解析: エントロピーは系の安定性の解析に重要な量である。そこで、本研究では水のダイナミクス、熱力学の温度変化をエントロピーの変化、とくに、構造変化に由来するコンフィグレーションエントロピーと振動に由来する振動エントロピーの成分の解析を行った。これまでの研究では、エネルギー極小構造計算などによる状態密度に基づきエントロピーを求め、また、基準振動分布から振動エントロピーを求め、これらのエントロピーの差としてコンフィグレーションエントロピーを求めていた。その計算では、振動エントロピーとコンフィグレーションエントロピーの計算における仮定が異なっており、その妥当性は甚だ疑わしい。また、コンフィグレーションエントロピーがどのような動的起源により生じたものかも解析不能である。これまでの研究において、古典統計力学に基づき複素比熱が定義されている。そこで、本研究では、温度揺らぎに対する量子補正と運動自由度に温度依存性を考慮し、量子力学的複素比熱を導入した。さらに、熱平衡を仮定することにより、量子力学的な複素エントロピーを導入した(図9)。本研究で導入された比熱は、調和振動子系に対しては厳密解を与えるとともに、クラマース・クローニッヒの関係に基づき、エントロピーに寄与する運動の解析も可能である(図10)。そこで、温度変化により HD と LD 成分が変化し熱力学的異常性を示す水の複素比熱および複素エントロピーを求め、振動・コンフィグレーションエントロピーの温度依存性の解析を行った。このように、本研究により、エントロピーの動的起源の系統的解析が可能になった。

さらに、本研究では、水のカウズマン温度の解析も行った。カウズマン温度は、アモルファスと結晶のエントロピーが一致する温度である。本研究によるアモルファス氷と氷の比熱の温度変化から、水のカウズマン温度は約 130K と見積もられた。以前の我々の解析において、水のガラス転移温度は約 135K (実験は 136K) と見積もった。したがって、今回の解析結果から、アモルファス氷と氷の振動エントロピーの差が小さいために、カウズマン温度はガラス転移温度よりも僅かに低いことを明らかにした。

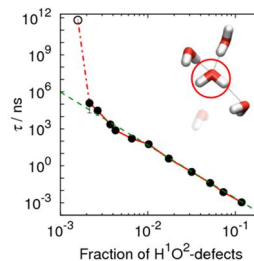


図8. 水中の  $H^1O^2$  欠陥(赤丸で囲んだ3本の水素結合をもつ分子)の割合の温度依存性と構造緩和時間の関係。(Saito, Bagchi, and Ohmine, J. Chem. Phys. **149**, 124504 (2018).)

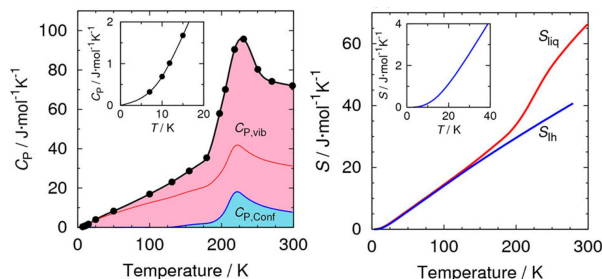


図9. (左図) 水の比熱の振動(赤色領域)およびコンフィグレーション成分(青色領域)、(右図)液体の水とアモルファス氷(赤線)と氷(青線)のエントロピー。(Saito and Bagchi, J. Chem. Phys. **150**, 054502 (2019).)

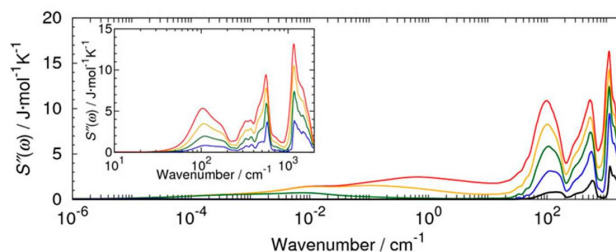


図10. 300(赤) 250(橙) 220(緑) 180(青) 100K(黒)の水およびアモルファス氷の複素エントロピーの虚部。挿入図は、250(赤) 200(橙) 150(緑) 100K(青)の氷 Ih の複素エントロピー。(Saito and Bagchi, J. Chem. Phys. **150**, 054502 (2019).)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 S. Saito, M. Higashi, and G. R. Fleming	4. 巻 123
2. 論文標題 Site-Dependent Fluctuations Optimize Electronic Energy Transfer in the Fenna-Matthews-Olson Protein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Chem. Phys. B	6. 最初と最後の頁 9762-9772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.9b07456	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 T. Kato, K. Nobusada, and S. Saito	4. 巻 89
2. 論文標題 Inverse Kohn Sham Equations Derived from the Density Equation Theory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Phys. Soc. Jpn	6. 最初と最後の頁 24301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7566/JPSJ.89.024301	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 T. L. C. Jansen, S. Saito, and J. Jeon, M. Cho	4. 巻 150
2. 論文標題 Theory of coherent two-dimensional vibrational spectroscopy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 100901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5083966	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 S. Saito, B. Bagchi	4. 巻 150
2. 論文標題 Thermodynamic picture of vitrification of water through complex specific heat and entropy: A journey through "no man's land"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 54502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5079594	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 T. Mori, S. Saito	4. 巻 10
2. 論文標題 Conformational Excitation and Nonequilibrium Transition Facilitate Enzymatic Reactions: Application to Pin1 Peptidyl-Prolyl Isomerase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 474-480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.8b03607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 S. Saito, B. Bagchi, I. Ohmine	4. 巻 149
2. 論文標題 Crucial role of fragmented and isolated defects in persistent relaxation of deeply supercooled water	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 124504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5044458	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 M. Okuda, M. Higashi, K. Ohta, S. Saito, K. Tominaga	4. 巻 683
2. 論文標題 Vibrational frequency fluctuations of ionic vibrational probe in water: Theoretical study with molecular dynamics simulation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Phys. Lett.	6. 最初と最後の頁 547-552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cpllett.2017.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 M. Kalathingal, T. Sumikama, T. Mori, S. Oiki, S. Saito	4. 巻 20
2. 論文標題 Structure and dynamics of solvent molecules inside Polytheonamide B channel in different environments: A molecular dynamics study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Phys. Chem. Chem. Phys.	6. 最初と最後の頁 3334-3348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CP06299K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 M. Okuda, M. Higashi, K. Ohta, S. Saito, K. Tominaga	4. 巻 512
2. 論文標題 Theoretical investigation on vibrational frequency fluctuations of SCN-derivatized vibrational probe molecule in water	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Phys.	6. 最初と最後の頁 82-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemphys.2018.03.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 M. Higashi and S. Saito	4. 巻 12
2. 論文標題 Quantitative Evaluation of Site Energies and Their Fluctuations of Pigments in the Fenna-Matthews-Olson Complex with an Efficient Method for Generating a Potential Energy Surface	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Chem. Theor. Comput.	6. 最初と最後の頁 4128-4137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.6b00516	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Mori and S. Saito	4. 巻 120
2. 論文標題 Molecular Mechanism Behind the Fast Folding/Unfolding Transitions of Villin Headpiece Subdomain: Hierarchy and Heterogeneity	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. B	6. 最初と最後の頁 11683-11691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.6b08066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 M. Okuda, M. Higashi, K. Okuda, S. Saito, and K. Tominaga	4. 巻 683
2. 論文標題 Vibrational frequency fluctuations of ionic vibrational probe in water: Theoretical study with molecular dynamics simulation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Phys. Lett.	6. 最初と最後の頁 547-552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cpllett.2017.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 S. -i. Koda, S. Saito	4. 巻 10
2. 論文標題 An alternative interpretation of the slow KaiB-KaiC binding of the cyanobacterial clock proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67298-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Nam, M. Kalathingal, S. Saito, J. Y. Lee	4. 巻 119
2. 論文標題 Tautomeric Effect of Histidine on $\beta$ -Sheet Formation of Amyloid Beta 1?40: 2D-IR Simulations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 831-842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2020.07.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 N. Moritsugu, T. Nara, S. -i. Koda, K. Tominaga, S. Saito	4. 巻 124
2. 論文標題 Molecular Mechanism of Acceleration and Retardation of Collective Orientation Relaxation of Water Molecules in Aqueous Solutions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 11730 ~ 11737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c10036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 M. Maurya, A. K. Metya, J. K. Singh, S. Saito	4. 巻 154
2. 論文標題 Effects of interfaces on structure and dynamics of water droplets on a graphene surface: A molecular dynamics study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 164704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0046817	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Matsumura, S. Saito	4. 巻 154
2. 論文標題 Microscopic insights into dynamic disorder in the isomerization dynamics of the protein BPTI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 224113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0055152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計26件 (うち招待講演 24件 / うち国際学会 19件)

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Effect of ion on collective orientation relaxation of water
3. 学会等名 Dynamics of Chemical and Biological Systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Excitation energy transfer in the Fenna-Matthews-Olson protein optimized by site-dependent fluctuations
3. 学会等名 Indo-Japan workshop on "Frontiers in Molecular Spectroscopy: From Fundamentals to Applications in Chemistry and Biology" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Effect of ion on collective orientation relaxation of water
3. 学会等名 Dynamics of Chemical and Biological Systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Circadian rhythm of Kai system: A reaction model considering reactions and conformational changes
3. 学会等名 Dynamics at the Interface of Chemistry and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Supercooled water: Structure, dynamics, thermodynamics, and glass transition
3. 学会等名 IMS workshop on Water at interfaces (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Supercooled water: Structure, dynamics, thermodynamics, and glass transition
3. 学会等名 Symposium on Spectroscopic and computational studies of complex chemical systems at different time and length scales (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Supercooled water: Structure, dynamics, thermodynamics, and glass transition
3. 学会等名 Conference on Local Structure and Dynamics of Hydrogen Bonds in Water: Super Cooled Water and Binary Mixture (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Excitation energy transfer in photosynthetic protein FMO
3. 学会等名 Japan-Indo Seminar on Frontiers in Molecular Spectroscopy: From Fundamentals to Applications in Chemistry and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Supercooled water: Structure, dynamics, and glass transition
3. 学会等名 Energy Landscape 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Supercooled water: Structure and dynamics
3. 学会等名 1st UJN-SKKU-IMS Symposium on Chemistry and Materials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Supercooled water: Structure, dynamics, and Kauzmann temperature
3. 学会等名 7th JCS Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Circadian rhythm of Kai system: A reaction model considering reactions and conformational changes
3. 学会等名 BK21plus Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 甲田信一、斉藤真司
2. 発表標題 時計タンパク質概日リズムの反応モデル
3. 学会等名 第20回理論化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Supercooled water: Fluctuation, glass transition, and quantum effects
3. 学会等名 Korea-Japan Molecular Symposium 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin-ichi Koda and Shinji Saito
2. 発表標題 Reaction model for circadian rhythm of Kai system considering elementary processes
3. 学会等名 ANSCSE21 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin-ichi Koda and Shinji Saito
2. 発表標題 A reaction model for circadian rhythm of Kai system considering reactions and conformational changes
3. 学会等名 APCTCC8 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 甲田信一
2. 発表標題 素過程に立脚した時計タンパク質概日リズムの反応モデル：反応から機能へ
3. 学会等名 研究会「凝縮系の理論化学」(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 甲田信一、斉藤真司
2. 発表標題 時計タンパク質概日リズムの反応モデル
3. 学会等名 第20回理論化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Simulations of proton transfer and energy transfer in excited states
3. 学会等名 9th International Meeting on Photodynamics and Related Aspects (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Dynamics of water and proteins
3. 学会等名 8th International Kasetsart University Science and Technology Annual Research Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Structure and dynamics of supercooled water
3. 学会等名 2016 annual meeting EMLG-JMLG (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Structure and dynamics of supercooled water
3. 学会等名 4th International Conference on Molecular Simulation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shinji Saito
2. 発表標題 Structure and dynamics of supercooled water
3. 学会等名 Indo-Japan bilateral seminar (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 斉藤真司
2. 発表標題 水の構造とダイナミクス：特異的性質の起源
3. 学会等名 琉球大学 化学系講演会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 斉藤真司
2. 発表標題 揺らぎから物性・機能機構の解明へ
3. 学会等名 第3回電子状態シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 斉藤真司
2. 発表標題 過冷却水の構造と動力学
3. 学会等名 Cryopreservation Conference 2016（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 M. Okuda, M. Higashi, K. Ohta, S. Saito and K. Tominaga	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 394
3. 書名 Coherent Multidimensional Spectroscopy	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-



## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	秋山 修志  (AKIYAMA Shuji)  (50391842)	分子科学研究所・協奏分子システム研究センター・教授   (63903)	
連携研究者	老木 成稔  (OIKI Shigetoshi)  (10185176)	福井大学・医学部・名誉教授   (13401)	
連携研究者	東 雅大  (HIGASHI Masahiro)  (20611479)	京都大学・工学研究科・准教授   (14301)	

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	University California Berkeley			
インド	Indian Institute of Science	Indian Institute of Technology Kanpur		
韓国	Korea University	Sungkyunkwan University		
オランダ	University of Groningen			