

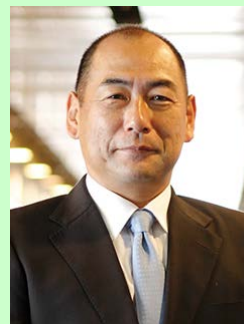
## 光受容タンパク質の量子的分子動力学シミュレーション による遍在プロトンの機能解明

Clarification of Ubiquitous Proton Function  
in Photoreceptive Proteins  
by Quantum Molecular Dynamics Simulations

課題番号：18H05264

中井 浩巳 (NAKAI, HIROMI)

早稲田大学・理工学術院・教授



### 研究の概要

生体分子系においてプロトンは多様な形態で遍在し（遍在プロトン）、周囲の構造や電子状態の変化に伴って複雑な動態を示す。その結果生じる無数のプロトン移動は生体機能の発現において重要な役割を果たしている。本研究では、光受容タンパク質全系を量子的に取り扱い、生命現象の微視的機構を遍在プロトンの観点から解明することを目指す。

研究分野：物理化学、理論化学、生物物理

キーワード：光受容タンパク質、量子的分子動力学法、遍在プロトン

### 1. 研究開始当初の背景

生体分子には、長年にわたる進化の産物として精巧な機能発現機構がそれぞれ備わっている。原子レベルでは、プロトンは生体分子系の至る所あらゆる形態で存在し、周囲の構造や電子状態の変化に伴って複雑多様な動態を示す。その結果生じる無数のプロトン移動反応は、生命現象を司る機能発現機構において本質的な役割を果たしている。したがって、生体分子系における機能発現機構を原子・電子レベルで解明するためには、遍在するプロトン（遍在プロトン）の動態を適切に捉える必要がある。

実験的には、X線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡などによって多数の生体分子の立体構造が決定されているが、時空間解像度の制約のためプロトンの位置や移動過程を捉えることが困難である。理論的には、量子的分子動力学（QMD）法によって化学反応の解析が行われているが、計算コストの制約のため量子的に取り扱うことが可能な原子数が高々数百原子程度に限定される。したがって、生体分子系における遍在プロトンの動態を解明することは、実験的にも理論的にも極めて困難な挑戦的課題であった。

### 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者らが独自に開発した大規模QMD法である分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学（DC-DFTB-MD）法に

基づき、そのさらなる改良によって、生体分子系全体の大規模・長時間QMD計算を実現する基盤技術を構築する。そして、本手法を光受容タンパク質に応用し、生命現象の微視的機構を遍在プロトンの観点から解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

DC-DFTB-MD法をGPUアクセラレータに対応させることにより、さらなる大規模化・高速化を実現する。また、本手法を励起状態も取り扱える手法へと発展させる。

DC-DFTB-MD法の光受容タンパク質への応用として、光駆動プロトンポンプ機能を持つバクテリオロドプシン（BR）における遍在的プロトン移動機構の解析を行う。2016年にX線自由電子レーザー（XFEL）によって観測された連続スナップショットに基づき、脂質二重膜・水溶媒を含むBR全系（図1中央）を量子的に取り扱った上で、光反応サイ

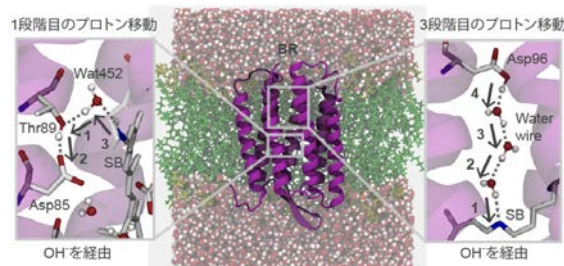


図1. BRの全原子モデル（～50,000原子）および1,3段階目のプロトン移動経路

クル上でのプロトン移動反応を解析する。その結果、一方向的かつ能動的プロトン輸送機能を実現する構造や電子状態の変化を明らかにする。これにより、生体中の遍在プロトンが光エネルギー変換機能の発現メカニズムにおいてどのような役割を果たしているのかを原子・電子レベルで解明する。

BR 以外の応用例として、イオン輸送機能を持つ微生物型ロドプシンや ATP 合成酵素なども対象とし、多様な機能発現機構の微視的起源を遍在プロトンの観点から解明する。さらに、光照射による発色団の光異性化ダイナミクスを探求する。

#### 4. これまでの成果

基盤技術の開発として、DC-DFTB-MD 法の GPU アクセラレータを用いた高速化を行った。また、拡張サンプリング手法と DC-DFTB 法を組み合わせることにより自由エネルギー計算の効率化を図った。さらに、プログラム“DCDFTBMD”を産・官・学に対して公開し、世界各国で利用可能になった。

DC-DFTB-MD 法の励起状態への拡張ならびに精度改善を行った。また、GPU アクセラレータを用いた高速化も併せて実施した。さらに、非断熱遷移ダイナミクスを取り扱うための理論的拡張も行った。

応用研究として、BR 内部で起こる 1 段階目と 3 段階目のプロトン移動を対象とした QMD 計算を実行したところ、予見されていなかった新たな反応機構を見出した (図 1 左右)。また、2 段階目のプロトン移動 (放出過程) を対象とした QMD 計算にも着手し、反応経路とタイミングに関する新たな知見の獲得に成功した。さらに、イオン輸送機能を持つ微生物型ロドプシンへの応用に向けて、DFTB パラメータの改良を行った。

BR のポンプ機能により生じるプロトン濃度勾配を利用した ATP 合成反応を担う Fo モーターを対象とし、大規模古典分子動力学 (CMD) 計算を実行した。その結果、プロトン伝導経路となる水チャンネルを新たに特定した (図 2)。また、モーターの回転駆動力となる相互作用の起源を解明した。

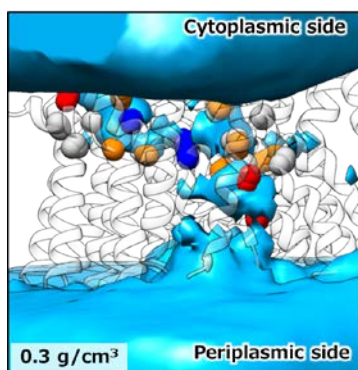


図 2. Fo モーターの水チャンネル

励起状態の応用研究として、まず光活性イエロータンパク質 (PYP) を対象とした。開発した手法により PYP の励起エネルギーが、実験結果を良好に再現することを確認した。また、溶媒中の分子における励起状態分子内プロトン移動を対象とした QMD 計算を実行し、本手法の有用性を実証した。

BR の励起状態 QMD 計算による光異性化の解析に先駆け、光照射前について検討した。その結果、光照射前の活性部位ではプロトンは遍在的に移動していることが示された。

#### 5. 今後の計画

開発した基盤技術を駆使し、引き続き応用研究を推進する。カチオンチャネル ChR2 とカチオンポンプ KR2 におけるイオン輸送経路を特定する。さらに、周辺の解離性アミノ酸残基のプロトン脱着を解析し、イオン輸送機能を遍在プロトンの観点から探究する。

Fo モーターに関しては、CMD 計算によって得られた構造に基づいて QMD 計算を実行し、水チャンネル内におけるプロトン伝導機構やリング回転運動に伴うプロトン脱着機構を明らかにする。

励起状態の応用研究として、PYP と BR の光異性化を対象とした励起状態 QMD 計算を実行し、光異性化ダイナミクスを原子・電子レベルで解明する。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- “Quantum mechanical molecular dynamics simulations of polaron formation in methylammonium lead iodide perovskite”, H. Uratani, C.-P. Chou, H. Nakai, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **22**, 97–106 (2020). (PCCP 2019 HOT Article)
- “GPU-accelerated large-scale excited-state simulation based on divide-and-conquer time-dependent density-functional tight-binding”, T. Yoshikawa, N. Komoto, Y. Nishimura, H. Nakai, *J. Comput. Chem.*, **40**, 2778–2786 (2019).
- “Development of large-scale excited-state calculations based on the divide-and-conquer time-dependent density functional tight-binding method”, N. Komoto, T. Yoshikawa, J. Ono, Y. Nishimura, H. Nakai, *J. Chem. Theory Comput.*, **15**, 1719–1727 (2019).
- “Hydrophobic surface enhances electrostatic interaction in water”, T. Sato, T. Sasaki, J. Ohnuki, K. Umezawa, M. Takano, *Phys. Rev. Lett.*, **121**, 206002–1–5 (2018).

#### 7. ホームページ等

<http://www.chem.waseda.ac.jp/nakai/nakai@waseda.jp>