

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26810008

研究課題名(和文) 分子シミュレーションによる生体分子系における励起エネルギー移動の理論的解明

研究課題名(英文) Theoretical investigation of excitation energy transfer in biomolecular systems with molecular simulation

研究代表者

東 雅大 (HIGASHI, Masahiro)

琉球大学・理学部・助教

研究者番号：20611479

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、量子化学計算と分子動力学シミュレーションを効率良く結びつける手法を開発し、光捕集アンテナの高効率な光エネルギー伝達機能におけるタンパク質の構造および揺らぎの役割を解明することを目的とする。これまで光捕集アンテナ中の色素の励起エネルギーの大きさと揺らぎを解析可能な手法を開発し、光捕集アンテナFMOタンパク中の7つの色素の励起エネルギーの大きさと揺らぎを、世界で初めて定量的に再現することに成功した。また、色素間の励起子相互作用の大きさと揺らぎを解析可能な手法の開発も行った。

研究成果の概要(英文)：Our purpose is to investigate the roles of protein structures and fluctuations on the efficient light-energy transfer in light-harvesting antennas by developing efficient methods combining quantum chemical method and molecular dynamics simulation. We developed a method for analyzing excitation energies and their fluctuations of pigments in the light-harvesting antennas. By using the method, we succeeded in reproducing excitation energies and their fluctuations of seven pigments in the light-harvesting FMO protein. We also developed a method for analyzing exciton couplings and their fluctuations between pigments.

研究分野：理論化学

キーワード：励起エネルギー移動 光捕集複合体 分子シミュレーション 理論解析 EETダイナミクス

1. 研究開始当初の背景

光合成細菌や緑色植物では、光捕集アンテナと呼ばれる生体分子で太陽から吸収した光エネルギーを励起エネルギー移動(EET)により高速・高効率に活性中心に伝達することが知られている。EETの反応速度は、光捕集アンテナ中の色素の励起エネルギーの揺らぎが小さ過ぎても大き過ぎても低下するが、光捕集アンテナではEETの反応速度が最大になるように色素の励起エネルギーの揺らぎが最適化されている。しかし、生体分子の微細な構造や揺らぎがどのように高速・高効率なEETを制御しているか全く明らかになっていない。

このようなEET反応のダイナミクスの理論的取り扱いには、Frenkel 励起子ハミルトニアンがよく用いられる。多くのモデル研究では、このハミルトニアンに含まれる励起エネルギーや励起子相互作用などのパラメータは、実験スペクトルを再現するように決められている。そのため、そのパラメータの起源について物理的・分子論的根拠を持たせることは難しく、生体分子の構造や揺らぎのEETへの影響など高効率なEETの分子論的機構を解明することは不可能である。そこで本研究では、生体分子の構造から出発し、シミュレーションから物理量を得ることで、生体分子がどのように高速かつ高効率なEETを達成しているか分子レベルで明らかにする。

2. 研究の目的

本研究の目的は、量子化学計算と分子動力学(MD)シミュレーションを効率よく結び付ける独自の手法を開発し、光捕集アンテナと呼ばれる生体分子の構造や揺らぎがEETダイナミクスにどのような影響を及ぼしているか解析し、高速・高効率なEETの分子論的機構を明らかにすることである。

3. 研究の方法

生体分子のEETダイナミクスを分子レベルで解明するには、MDシミュレーションの各ステップで、Frenkel 励起子ハミルトニアンにおける励起エネルギー並びに励起子相互作用をそれぞれの色素と色素のペアについて計算する必要がある。しかし、これらの物理量を各ステップで高精度な量子化学計算手法で計算することは、最先端のスーパーコンピュータを用いても10年単位の時間がかかり、計算コストの観点から事実上不可能である。そこで本研究では、高精度な量子化学計算手法とMDシミュレーションを低コストで結びつける2つの手法を開発する。

4. 研究成果

まず、色素の励起エネルギーを高精度・低

コストに計算可能な手法(MMSIC法)を開発した。MMSIC法では、分子力場と修正Shepard内挿法を組み合わせることで、色素の基底状態と励起状態を表すポテンシャル関数を高精度・低コストに生成する。修正Shepard内挿法を色素の構造だけでなく、色素にかかる静電ポテンシャルにも適用することで、周囲の生体分子の揺らぎの影響も取り込む。MMSIC法により必要な量子化学計算の計算コストを大幅に削減し、様々な構造で励起エネルギーを効率的に計算可能となる。

このMMSIC法を用いて、光捕集アンテナの1つであるFenna-Matthews-Olson(FMO)タンパク中の異なる環境に置かれた色素の励起エネルギーの大きさと揺らぎを解析した。なお、FMOタンパク中では、色素の励起エネルギーが密集して揺らいでいるため、量子化学計算手法の精度が重要となる。そこで、我々が開発した様々な溶媒中における色素の吸収エネルギーや再配向エネルギーを適切に記述可能な量子化学計算手法を用いた。

まず、*Prosthecochloris aestuarii*由来のFMOタンパク中の7つの色素の励起エネルギーの大きさと揺らぎをMDシミュレーションにより解析した。各色素の励起エネルギーの大きさは、実験スペクトルから予測されるものとほぼ定量的に一致した(図1)。また、励起エネルギーの揺らぎを表すSpectral Densityは、7つの色素のうち1つだけが実験的に測定されているが、我々の計算によりよく再現された。このように、分子シミュレーションにより光捕集アンテナ中の色素の励起エネルギーの大きさや揺らぎを定量的

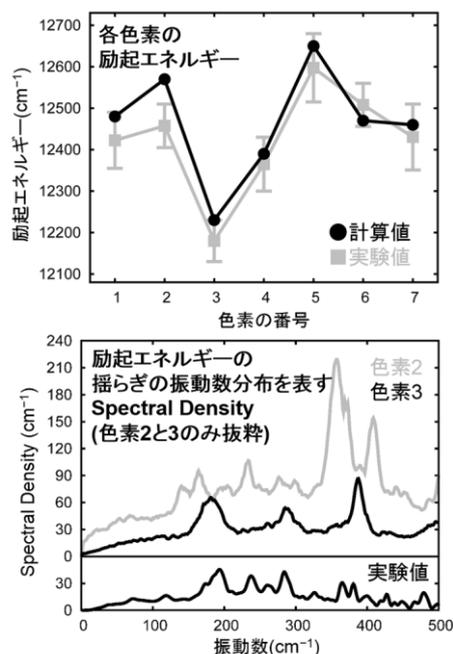


図1: FMOタンパク中と各色素の励起エネルギーの大きさ(上)と揺らぎ(下)。我々の開発した手法によりほぼ定量的に実験を再現している。

に再現したのは本研究が初めてである。また、7つの色素のうち、励起エネルギーが大きい2つの色素の揺らぎが他の5つと大きく異なることを明らかにした。さらに、得られた結果を解析し、励起エネルギーの大きさや揺らぎを決める要因が色素によって異なり、色素の構造の歪みや水素結合などの周囲のタンパク質の環境の違いによることも明らかにした。これらの結果は生体分子系における励起エネルギー移動ダイナミクスに大きな影響を与えるものであり、この研究で初めて明らかになったものである。

次に、*Chlorobium tepidum*由来のFMOタンパク中の色素の励起エネルギーの大きさと揺らぎを解析した。この2種類のFMOタンパクは、互いに77%の類似性を持ち、色素周囲の残基も全て同じだが、低温での吸収スペクトルが大きく異なることが実験的に知られている。このことからFMOタンパク中の色素の励起エネルギーが異なることが示唆されているが、その分子論的起源についてはよく分かっていない。我々の解析の結果、僅かな残基の違いが色素の構造や電子状態に影響を与え、色素の励起エネルギーに大きな影響を与えることを明らかにした。

さらに、色素間の励起子相互作用の大きさと揺らぎを高精度・低コストで計算可能な手法(TrCRK法)を開発した。励起子相互作用は、基底状態と励起状態の波動関数から得られる遷移密度の間の相互作用として表せるが、その計算には莫大な計算コストを必要とする。そこで、非局在化した遷移密度をTrESP法により原子上に局在化した「遷移電荷」の和として近似し、さらにCRK法のアイデアを加えて、色素の構造や色素にかかる静電ポテンシャルの変化に対して1次の応答で揺らぐ遷移電荷を求めるTrCRK法を開発した。

しかし、テスト計算の結果、共役系において、構造に対する1次の応答では、遷移双極子モーメントの揺らぎを十分に評価できないことが明らかになった。これは、1次の応答では、2つの二重結合が同時に伸縮する際などの構造変化の影響を取り込めないからである。そこで、TrCRK法を改良し、構造に対して2次の応答の効果まで取り込むTrCRK2法を開発した。

この手法をテスト計算として、3つ二重結合を持つ共役系のペンタ-2,4-ジエンイミニウムイオンに適用したところ、MDシミュレーション中の各構造における遷移双極子モーメントを非常に高精度に再現した。また、従来のTrESP法では、遷移双極子モーメントの揺らぎを大幅に過小評価することも明らかになった。現在、このTrCRK2法をFMOタンパクに適用し、色素間の励起子相互作用の大きさと揺らぎの解析を進めているところである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- ① Asaka Akena, Satoru Iuchi, and Masahiro Higashi, “Theoretical study on photoexcitation dynamics of a bis-diimine Cu(I) complex in solutions,” *Chemical Physics Letters* 679, 60–65 (2017), 査読有.
DOI: 10.1016/j.cplett.2017.04.082
- ② Idam Hermawan, Atsushi Furuta, Masahiro Higashi, Yoshihisa Fujita, Nobuyoshi Akimitsu, Atsuya Yamashita, Kohji Moriishi, Satoshi Tsuneda, Hidenori Tani, Masamichi Nakakoshi, Masayoshi Tsubuki, Yuji Sekiguchi, Naohiro Noda, and Junichi Tanaka, “Four aromatic sulfates with an inhibitory effect against HCV NS3 helicase from the crinoid *Alloecomatella polycladia*,” *Marine Drugs* 15, 117 (10 pages) (2017), 査読有.
DOI: 10.3390/md15040117
- ③ Yoshiki Toma, Masataka Kunigami, K-jiro Watanabe, Masahiro Higashi, and Satoru Arimitsu, “One-pot synthesis and theoretical calculation for trifluoromethylated pyrrolizidines by 1,3-dipolar cycloaddition with azomethine ylides and β -trifluoromethyl acrylamides,” *Journal of Fluorine Chemistry* 189, 22–32 (2016), 査読有.
DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.07.013
- ④ Masahiro Higashi and Shinji Saito, “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,” *Journal of Chemical Theory and Computation* 12, 4128–4137 (2016), 査読有.
DOI: 10.1021/acs.jctc.6b00516
- ⑤ K-jiro Watanabe, Naoki Nakatani, Akira Nakayama, Masahiro Higashi, and Jun-ya Hasegawa, “Spin-blocking effect in CO and H₂ binding reactions to molybdenocene and tungstenocene: A theoretical study on the reaction mechanism via minimum energy inter-system-crossing point,” *Inorganic Chemistry* 55, 8082–8090 (2016), 査読有.
DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b01187
- ⑥ Shoichi Tanimoto, Masahiro Higashi, Norio Yoshida, and Haruyuki Nakano, “The ion-dependence of carbohydrate

binding of CBM36: MD and 3D-RISM study,” *Journal of Physics: Condensed Matter* 28, 344005 (8 pages) (2016), 査読有.

DOI: 10.1088/0953-8984/28/34/344005

- ⑦ Masahiro Higashi, Takahiro Kosugi, Shigehiko Hayashi, and Shinji Saito, “Theoretical study on excited states of bacteriochlorophyll *a* in solutions with density functional assessment,” *Journal of Physical Chemistry B* 118, 10906-10918 (2014), 査読有.
DOI: 10.1021/jp507259g

[学会発表] (計 17 件)

- ① Masahiro Higashi, “Theoretical investigation of excited states of pigments in the light-harvesting antenna,” Kickoff To Explore The New Field Of Molecular Soft Matter, Bangkok, Thailand, March 2017, 招待講演
- ② Masahiro Higashi and Shinji Saito, “Quantitative analysis of site energies and their fluctuations of pigments in the FMO complex,” The 5th International Symposium on Dynamical Ordering of Biomolecular Systems for Creation of Integrated Functions, P030, Tokyo, January 2017.
- ③ 東 雅大, 「新規有機反応における立体・位置選択性の理論的解明」, IQCE 講演会「量子化学で探る化学の最先端 2016」, 東京, 2016 年 11 月, 招待講演.
- ④ Masahiro Higashi, “Theoretical analysis of site energies and their fluctuations of pigments in the light-harvesting antenna,” The 9th Korea-Japan Seminars on Biomolecular Science, Gyeongju, Korea, November 2016.
- ⑤ Masahiro Higashi and Shinji Saito, “Quantitative analysis of site energies and their fluctuations of pigments in the light-harvesting antenna,” International Symposium on Multi-Scale Simulation of Condensed-Phase Reacting Systems, P14, Nagoya, October 2016.
- ⑥ Masahiro Higashi and Shinji Saito, “Quantitative analysis of site energies and their fluctuations of pigments in the light-harvesting antenna,” 52nd Symposium on Theoretical Chemistry, P95, Bochum, Germany, September 2016.
- ⑦ 東 雅大, 齊藤 真司, 「光捕集複合体 FMO タンパク中の色素の励起状態に関する理論的研究」, 第 10 回分子科学討論会 2016 神戸, 1F09, 神戸, 2016 年 9 月.

- ⑧ 東 雅大, 齊藤 真司, 「分子シミュレーションによる光捕集アンテナ中の色素の励起状態の理論的解明」, 第 19 回理論化学討論会, 3A02, 東京, 2016 年 5 月.
- ⑨ 東 雅大, 齊藤 真司, 「光捕集アンテナ中の色素の励起エネルギーの大きさと揺らぎの理論的解明」, 日本化学会第 96 春季年会, 4B4-19, 京都, 2016 年 3 月.
- ⑩ Masahiro Higashi, “Toward quantitative analysis of excitation energy transfer in light-harvesting antennas,” The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), Honolulu, HI, USA, December 2015, 招待講演.
- ⑪ 東 雅大, 齊藤 真司, 「分子シミュレーションによる光捕集アンテナ中の色素の励起エネルギーの大きさと揺らぎの導出と解析」, 第 9 回分子科学討論会 2015 東京, 2E09, 東京, 2015 年 9 月.
- ⑫ 東 雅大, 「揺らぎを露わに考慮可能な計算手法による凝縮相中の化学反応の解明」, 日本化学会第 95 春季年会, 第 29 回若い世代の特別講演会, 3B6-46, 千葉, 2015 年 3 月, 受賞講演.
- ⑬ Masahiro Higashi, “Toward molecular understanding of excitation energy transfer in light-harvesting antennas,” Asian International Symposium -Interplay between Theory and Experiment in Physical Chemistry-, 2H3-13, Chiba, Japan, March 2015, 招待講演.
- ⑭ 東 雅大, 「光捕集アンテナにおける励起エネルギー移動ダイナミクスの分子論的理解を目指して」, 理研シンポジウム「生体分子系量子化学計算の最前線」, 和光, 2015 年 1 月, 招待講演.
- ⑮ 東 雅大, 齊藤 真司, 「光捕集アンテナにおける色素の励起エネルギーの揺らぎに関する理論的研究」, 第 52 回日本生物物理学会年会, 2P254, 札幌, 2014 年 9 月.
- ⑯ Masahiro Higashi and Shinji Saito, “Theoretical studies on excitation energy fluctuations of pigments in a light-harvesting complex,” 248th ACS National Meeting, 523, San Francisco, USA, August 2014.
- ⑰ 東 雅大, 「分子シミュレーションによる凝縮相中の励起状態反応ダイナミクスの定量的理解を目指して」, 第 344 回触媒化学研究センターコロキウム, 札幌, 2014 年 5 月, 招待講演.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://chem.sci.u-ryukyu.ac.jp/?p=3286>

<https://scholar.google.co.jp/citations?user=BZ9rx00AAAAJ&hl=ja>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東 雅大 (HIGASHI, Masahiro)
琉球大学・理学部海洋自然科学科化学系・
助教
研究者番号：20611479

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

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 理論分子科学第一研究部門・教授