

機関番号：63903

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20107008

研究課題名（和文）生体分子および溶媒の構造揺らぎと共役した機能発現過程の理論的解明

研究課題名（英文）Theoretical Study on Conjugated Dynamics of Protein and Solvent

研究代表者

平田 文男 (HIRATA FUMIO)

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：90218785

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・生物物理学

キーワード：3D-RISM、分子認識、蛋白質の揺らぎ、自由エネルギー、ダイナミクス

1. 研究計画の概要

我々は過去数年の研究において「分子認識の理論」とも呼ぶべき新しい統計力学理論を構築しつつある。それは溶液内の超分子や蛋白質などによる分子認識（複合体形成）過程を第一原理的に実現する方法論である。しかしながら、現在までの理論では十分に扱うことができない問題がある。それは蛋白質の構造揺らぎと共役した機能発現過程（化学過程）である。酵素反応やイオンチャネルなど蛋白質の機能発現においては基質分子を蛋白内に取り込む過程（分子認識）が重要であるが、このプロセスは単に「鍵と鍵孔」のような機械的なフィッティング過程ではない。例えば、酵素反応の場合、酵素の反応ポケット周辺の構造が変化して、基質を取り込む現象は実験的にも良く知られている。また、イオンチャネルにイオンを取り込む際の「ゲーティング」という機構も同様の構造揺らぎによって実現される。このような蛋白質の構造揺らぎと共役した化学過程を取り扱うために、溶液のダイナミクスと共役した蛋白質の構造揺らぎを記述する理論を構築することが本研究の目的である。

このような目的を達成するために二つの方法論を発展させる。ひとつは蛋白質の自由エネルギー曲面上でのダイナミクスである。この問題に対しては3D-RISM理論と分子動力学法を組み合わせた新しい方法論を開発する。もうひとつは溶液のダイナミクスと蛋白質の構造揺らぎとの動的相関を記述する理論である。我々は一般化ランジェヴァン理論と3D-RISM/RISM理論を結合した新たな理論の提案を行う。

2. 研究の進捗状況

本研究課題は二つの重要な要素からなる。ひとつは平衡過程としての分子認識理論の構築。この過程はひとつのリガンドが蛋白質（生体分子）に認識される前後の自由エネルギー差で決定されるプロセスであり、様々な揺らぎを云々する以前に、まず、この過程を正しく記述することが必要である。我々は3D-RISM理論に基づき、この局面での多くの現象を解明した。(1) ミオグロビンからのCO脱離経路とその熱力学、(2) アクアポリン内部の水、プロトン、CO₂、NH₃、グリセリン、尿素など小さなリガンドの分布、(3) ウイルス内M2チャネルのプロトン透過機構のなど。また、上岡グループとの共同により、テロメア内部のカチオンの分布とその安定性に関する解析と予測を行なった。

もうひとつの要素は分子認識過程での蛋白質（あるいはDNA）およびリガンドの構造揺らぎである。この面では、我々はMDおよび一般化ランジェヴァン理論と3D-RISM理論を組み合わせたより根本的な方法論の構築を目指すと同時に、3D-RISMから求めた溶媒和自由エネルギーを極小化する構造探索アルゴリズムを開発し、ミオグロビンのCO結合やテロメアの構造予測を行なった。

3. 現在までの達成度

①おおむね順調に進展している。

(理由)

我々は本研究課題において、分子認識の統計力学理論の構築を目指している。それは大きく、二つの要素からなる。ひとつは分子認識プロセスにおける「空間的揺らぎ」の考慮、他は「時・空間における揺らぎ」である。「空間的揺らぎ」に関しては、3D-RISM理論と分子動力学を組み合わせた新しい蛋白質構

造空間探索手法の開発を行なった。「時・空間における揺らぎ」に関しては、一般化ランジェヴァン理論と 3D-RISM 理論を組み合わせた新しいダイナミクス理論を提案した。しかしながら、この理論は未だ定式化のレベルに止まっており、溶液内蛋白質への具体的な応用にはいたっていない。

以上の点から達成度は、全体のゴールから見て、60パーセント程度である。

4. 今後の研究の推進方策

本研究の遂行には、統計力学（特に、非平衡統計力学）のバックグラウンドをもった優秀な博士研究員が不可欠である。しかしながら、国際的学問領域の「偏り」のために、そのような若手研究者が育っていない。したがって、今後はすでに国際的に評価が定まった教授、准教授クラスの研究者を招聘し、共同研究を通じて、研究ゴールの達成を目指す。

5. 代表的な研究成果

（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 8 件）

- ①. Tatsuhiro Miyata, Yasuhiro Ikuta, and Fumio Hirata*, “Free energy calculation using molecular dynamics simulation combined with three dimensional reference interaction site model (3D-RISM) theory. I. Free energy perturbation and thermodynamic integration along coupling parameter,” J. Chem. Phys., 113, 44114 - 44129 (2010). (査読有り)
- ②. Saree Phongphananee, Thanyada Rungromongkol, Norio Yoshida, Supot Hannongbua, and Fumio Hirata*, “Proton Transport through the Influenza A M2 Channel: 3D-RISM Study,” J. Am. Chem. Soc., 132, 9782 - 9788 (2010). (査読有り)
- ③. Yasuomi Kiyota, Ryusuke Hiraoka, Norio Yoshida, Yutaka Maruyama, Takashi Imai, and Fumio Hirata*, “Theoretical Study of CO escaping pathway in Myoglobin with the 3D-RISM Theory,” J. Am. Chem. Soc., 131, 3852-3853 (2009). (査読有り)
- ④. Norio Yoshida, Takashi Imai, Saree Phongphananee, Andriy Kovalenko, and Fumio Hirata*, “Molecular Recognition in Biomolecules Studied by Statistical-Mechanical Integral-

Equation Theory of Liquids,” J. Phys. Chem. (Feature article), 113, 873-886 (2009). (査読有り)

- ⑤. Saree Phongphananee, Norio Yoshida and Fumio Hirata*, “On the proton exclusion of aquaporins: A statistical mechanics study,” J. Am. Chem. Soc., 130, 1540 - 1541 (2008). (査読有り)

〔学会発表〕（計 5 件）

- ①. Fumio Hirata, “Statistical Mechanics of Molecular Liquids Reveals Elementary Processes in Life Phenomena,” EMLG/JMLG Annual Meeting “Complex Liquids,” Sep. 6-9, 2010, Lviv, Ukraine 招待講演
- ②. Fumio Hirata, “Molecular Recognition, Fluctuation, and Function of Protein Studied by a Statistical Mechanics of Liquids,” EMLG/JMLG Annual Meeting “Intermolecular Interactions and Liquid Structure,” Sep. 6-10, 2009, Salzburg. 招待講演
- ③. Fumio Hirata, “Statistical mechanics reached at the point where it can explain elementary processes in life phenomena,” Statistical Physics: Modern Trends and Applications dedicated to the 100-th anniversary of Prof. M.M. Bogolyubov, June 23-25, 2009 Lviv, Ukraine 招待講演

〔図書〕（計 3 件）

- ①. 平田文男, 吉田紀生, Saree Phongphananee, “Statistical Mechanics theory of molecular recognition and ion channels”, 揺らぎと生体機能(別冊・メディカルバイオ), (2010), 21-26
- ②. Norio Yoshida, Yasuomi Kiyota, Saree Phongphananee, Takashi Imai and Fumio Hirata, Statistical-mechanics theory of molecular recognition: water and other molecules recognized by protein, in Bihan and Fukuyama (Ed.): “Water, the forgotten biological molecule.”, Chapter 4, (Pan Stanford Publishing, 2010)