

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20608003

研究課題名(和文) 光に応答する生体分子の非断熱動力学シミュレーション

研究課題名(英文) Non-adiabatic reaction dynamics simulation of biomolecules responding to photons

研究代表者

石田 俊正 (ISHIDA TOSHIMASA)

京都大学・福井謙一記念研究センター・准教授

研究者番号：50212890

研究成果の概要(和文)：

光に応答する生体分子として、視覚に関するタンパク質ロドプシン中に存在するレチナール分子をとりあげ、分子に光を当てた際に起こる反応のシミュレーションを行った。レチナールの種類による光に対する応答性の違い、とくに、光を当てたときどれだけ反応するか、また、反応はどれくらい速くおこるかについて調べ、実験と一致する結果を得た。9cis-レチナールが私たちの目にある 11-cis レチナールより反応が遅く、反応性が悪いのは、光で生成する励起状態においてトラジェクトリがエネルギー障壁に補足されるためであることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：

We carried out reaction simulations on biomolecules responding to photons, especially retinal molecules in Rhodopsin, which is responsible for our vision. We investigated differences of retinal molecules in responses to photons: how much and how fast they react. The results that we obtained are in agreement with experiments. We found that 9-cis retinal is slower and less to react than 11-cis retinal, which exists in our eyes. This is due to the trajectory trapping in an energy barrier in the excited state produced by photons.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：計算化学

科研費の分科・細目：光生命科学

キーワード：生体分子、原子・分子物理、光応答、反応動力学、非断熱遷移

1. 研究開始当初の背景

ロドプシン中のレチナール・オワンクラゲ緑色蛍光タンパク質・蛍のルシフェラーゼなどのクロモフォア(発光原子団)では、光で構造変化を起こすことがさまざまな実験でわ

かっているが、リアルタイムの分子の動きを3次元で捉えることは直接的には難しい。

2. 研究の目的

光生命化学を微視的立場から明らかにするために、理論的手法で原理的な立場からアプローチし、物理学・化学のことばを用いた下位の階層から生命活動の本質的理解を深めようと意図している。実験で三次元的に捉えるのが難しい分子の動きを、理論的なアプローチに基づいた反応動力学シミュレーションは、分子の動きを目で見られる形で、結合の開裂・変化を追跡することができる。(一方、シミュレーション手法の妥当性は、反応時間・反応生成物の収率などを実験と比べることによりチェックすることができる。)このようなシミュレーションにより、実験からは解明困難な現象を明らかにし、光生命現象を理解することを目的とする。

3. 研究の方法

予備的計算により、ロドプシンについて周囲のタンパク質を考慮しない場合に、基底状態で二段階のエネルギー緩和を起こすことを示した。まずは、このことがタンパク質を含んだ系でも成立することを確認する。電子状態計算には、CASSCF(完全活性軌道計算)を主に用いる。タンパク質を含んだ計算には、QM/MM法(具体的には、ONIOM法)を用いる。タンパク質を含んだ計算には、大量のCPU時間を消費するので、申請のワークステーションを用いて長時間計算を行う。

なお、Zhu-Nakamuraの公式では、あらゆる結合強度で適用可能である一方、従来のFermiの黄金則を用いる方法では、摂動論に基づいているので、ポテンシャル面が強く相関している場合が扱えない。本研究で用いる手法により、タンパク質中の分子の運動・反応を精度よく記述することができると考えている。なお、古典力学が不十分な場合には、原子核の運動をHerman-Klukの半古典凍結ガウス関数波束発展法を用いる。

4. 研究成果

11-cis レチナールについては、基底状態で二段階のエネルギー緩和を起こすこと、光異性化にあたり、捩れ角=C8-C9=C10-C11と=C10-C11=C12-C13が逆方向に捩れる「クランク軸」運動を起こすこと、それがレチナール固有の運動であることを示した。

つぎに、9-cis レチナールについて計算を行った。ロドプシンでは、11-cis レチナールが発色団であるが、その発色団を9-cis レチナールに置き換えたのが、イソロドプシンである。イソロドプシンはロドプシンに比べ、反応時間が遅く、量子収率が低いことが知られている。励起状態に極小(S_1 min)と遷移状態(鞍点, S_1 TS)を見いだした。障壁高は約10kcal/molである。 S_1 min構造は、9-cisの基底状態の構造に比べて β -イオネン環がさらに右回りに捩れた構造をしていた。

表1 量子収率と反応時間

		9-cis	11-cis
量子収率	calc.	0.18	0.49
	expt.	0.22	0.67
反応時間	calc.	441 fs	244 fs
	expt.	600 fs	200 fs

また、 S_1 TSはC8-C9=C10-C11-捩れ角(ϕ_0)が平面から約 26° 捩れた構造をとっていた。 ϕ_0 が約 90° 捩れた構造が、全trans型と9-cis型の安定構造を結ぶ最低エネルギー円錐交差点であるので、円錐交差へ向かう反応経路の途中に障壁があることになる。

量子収率と反応時間を実験値とともに表1

に示す。ただし、ここで量子収率の計算は、11-cis 型の生じる場合も含めている。実験値を半定量的に再現しているとともに、11-cis レチナールに比べて、反応時間が遅く、量子収率が低いことも再現している。そこで、トラジェクトリを詳細に調べてみると、多くのトラジェクトリが $|\phi_0| < 30^\circ$ 以内でかなりの時間を過ごしていることがわかった。これは、励起状態の障壁に補足されてしまっていると考えられる。すなわち、このことが反応時間が長くなる原因である。最終的に、 $|\phi_0| > 70^\circ$ で遷移が起るようなトラジェクトリは全 trans 型を生じることがあるが、 $|\phi_0|$ がそれより小さいところで遷移を起こすトラジェクトリが多く、そのようなトラジェクトリは 9-cis 型に戻ってしまう。このことが量子収率が 11-cis に比べて小さくなる原因と考えられる。また、9-cis レチナールも 11-cis レチナール同様のクランク軸運動を生じることもわかった。イソロドプシンとロドプシンの反応の違いは、X 線解析からタンパク質中で 9-cis レチナールが 11-cis レチナールより捻れが小さいことに起因するとする説も提唱されている。しかし、今回の計算は気相の計算で平面の初期構造から動力学を計算してこのような違いが説明できたことからすると、イソロドプシンとロドプシンの反応の違いは、内包する発色団である 9-cis レチナールと 11-cis レチナールによるものであると考えられる。現在、QM/MM に関する研究を進行中である。

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 31 件)

1. Wilfredo C. Chung, Shinkoh Nanbu, and Toshimasa Ishida, “Nonadiabatic ab Initio Dynamics of a Model Protonated Schiff Base of 9-cis Retinal”,

J. Phys. Chem. A, 114 (32), 8190–8201 (2010).

2. Shinkoh Nanbu, Toshimasa Ishida and Hiroki Nakamura, “Future Perspectives of Nonadiabatic Chemical Dynamics” Chemical Science, 1, 663–674 (2010)
3. Walid Mohamed Ibrahim Hassan, Wilfredo Credo Chung, Noriyuki Shimakura, Shiro Koseki, Hirohiko Kono and Yuichi Fujimura, Ultrafast radiationless transition pathways through conical intersections in photo-excited 9H-adenine, Chem. Phys. Phys. Chem. 2010, 12, 5317–5328
4. K. Ueda, K. Suzuki, K. Suzuki, K. Yoza, T. Ishida, “Syntheses, crystal structures and DFT calculations of 2-[4,5-bis(ethylsulfanyl)-1,3-dithiol-2-ylidene]-5-(4,5-diiodo-1,3-dithiol-2-ylidene)-1,3-dithiolan-4-thione and -one” Physica B 405, S69–S74 (2010).
5. Aihara, Jun-ichi; Ishida, Toshimasa, “Unusually High Aromaticity and Diatropicity of Bond-Alternate Benzene” J. Phys. Chem. A, 114 (2), 1093–1097 (2010).
6. Toshimasa Ishida, Shinkoh Nanbu, and Hiroki Nakamura, Non-adiabatic ab initio dynamics of two models of Schiff base retinal J. Phys. Chem. A, 113(16), 4356–4366 (2009).
7. Toshimasa Ishida and Jun-ichi Aihara, Aromaticity of neutral and doubly charged polyacenes, Phys. Chem. Chem. Phys. 11, 7197 – 7201 (2009)
8. Toshiaki Okabayashi, Emi Y. Okabayashi,

Fumi Koto, Toshimasa Ishida, and
Mitsutoshi Tanimoto
Detection of Free Monomeric Silver(I) and
Gold(I) Cyanides, AgCN and AuCN:
Microwave Spectra and Molecular Structure
J. Am. Chem. Soc. *131* (33), 11712-11718
(2009).

9. Hiroshi Kohguchi, Toshinori
Suzuki, Shinkoh Nanbu, Toshimasa Ishida,
Gennady V. Mil'nikov, Ponmile Oloyede,
Hiroki Nakamura, "Collision Energy
Dependence of the O(¹D) + HCl → OH +
Cl(²P) Reaction Studied by Crossed Beam
Scattering and Quasiclassical Trajectory
Calculations on ab initio Potential Energy
Surfaces", J. Phys. Chem. A, *112*, 818-825
(2008).

[学会発表] (計 69 件)

1. 植田一正・鈴木健太・与座健治・石田 俊正
ヨウ素置換テトラチアフルバレノチオキノ
(およびキノ)-1,3-ジチオールメチドの合
成、結晶構造解析およびDFT計算による
分子間相互作用の評価
日本化学会第 90 春季年会(2010) 大阪
2010/3/28
2. Wilfredo C. Chung, Shinkoh
Nanbu, Toshimasa Ishida
9-cis レチナールの光異性化の理論的研
究
第 13 回理論化学討論会 1P03 札幌
2010/5/23
3. Ishida, Toshimasa and Aono, Shigetoshi,
"Theoretical study on reaction of CoxA
protein with carbon monoxide",
第 26 回化学反応討論会 1P46 東広島

2010/6/2

4. Wilfredo Credo Chung, Shinkoh
Nanbu, Toshimasa Ishida,
"Nonadiabatic ab initio dynamics of an
isorhodopsin model system based on the
Zhu-Nakamura theory"
第 26 回化学反応討論会 2P45 東広島
2010/6/3
5. Toshimasa Ishida,
"Theoretical Study on Photoionization",
Colloquium on Computational Chemistry,
Mindanao State University-Iligan Institute
of Technology, Iligan, Philippines, Sep. 6,
2010 (Invited)
6. Toshimasa Ishida,
"Theoretical Study on Photoionization",
Mindanao State University of Science and
Technology, Cagayan de Oro, Philippines,
Sep. 7, 2010 (Invited)
7. 石田 俊正、青野 重利
「CooA タンパク質のCO との一連の反応
に関する理論的研究」
第 4 回分子科学討論会 2010 2P089 豊中
2010/9/15
8. Chung Wilfredo Credo, 南部 伸孝, 石田
俊正
"Hindered cis-trans isomerization in 9-cis
retinal: a two-state model dynamics
simulation"
第 4 回分子科学討論会 2010 4P092 豊中
2010/9/17
9. Ishida, Toshimasa; Chung, Wilfredo
Credo; Nanbu, Shinkoh,
"Nonadiabatic ab initio dynamics of 11-cis
retinal"
The international Chemical Congress of
Pacific Basin Societies (Pacifichem2010),
Honolulu, Hawaii, USA. Dec. 17, 2010.

10. Chung, Wilfredo Credo; Nanbu, Shinkoh, Ishida, Toshimasa
 “Nonadiabatic *ab initio* dynamics of a model protonated Schiff base of 9-cis retinal”,
 The international Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2010), Honolulu, Hawaii, USA. Dec. 18, 2010.
11. 石田 俊正
 「レチナールの光異性化に関する*ab initio*動力学」
 先駆的科学計算に関するフォーラム2009
 分子科学計算「研究報告及び紹介と新システムの紹介」 福岡 2009/3/9(招待)
12. 石田 俊正、Chung Wilfredo Credo、南部 伸孝、中村 宏樹
 レチナールの非断熱遷移*ab initio*トランジエクトリ計算
 第12回理論化学討論会 1P25 東京 2009/5/28
13. Toshimasa Ishida, Wilfredo C. Chung, Shinkoh Nanbu, and Hiroki Nakamura
 “Analysis of *ab initio* trajectories in retinal photoisomerization”
 第25回化学反応討論会 1E01 大宮 2009/6/1
14. Wilfredo Credo Chung and Toshimasa Ishida,
 “Comparative Essential Dynamics of the Interaction of Human TRAF3 with Human CD40 and Epstein-Barr Virus LMP1 proteins“
 第25回化学反応討論会 1P17 大宮 2009/6/1
15. 石田 俊正、Wilfredo Credo Chung、南部 伸孝、中村 宏樹
 レチナールの非断熱遷移*ab initio*トランジエクトリ計算
 第3回分子科学討論会 2009 4P095 名古屋 2009/9/24
16. Wilfredo Credo Chung and Toshimasa Ishida,
 “Comparative Essential Dynamics of Protein-Protein Interaction“
 第3回分子科学討論会 2009 4P143 名古屋 2009/9/24
17. Toshimasa Ishida,
 “Non-adiabatic *ab initio* dynamics of Schiff base retinal”,
 The 3rd Japan-Czech-Slovakia Joint Symposium for Theoretical/Computational Chemistry, Bratislava, Slovak, Sep. 10, 2009 (Invited)
18. 石田 俊正、Wilfredo C. Chung、南部 伸孝、中村 宏樹
 レチナールcis-trans異性化の*ab initio*トランジエクトリ解析
 第24回化学反応討論会 1P25 札幌 2008/6/2
19. 南部 伸孝、石田 俊正、Alexey D. Kondorskiy、中村 宏樹
 水素分子吸蔵へ向けた分子設計
 第24回化学反応討論会 1P39 札幌 2008/6/2
20. W. C. Chung, Shinkoh Nanbu and T. Ishida
 Theoretical investigation of the 1^1B_u lifetime of small all-trans polyenes
 第24回化学反応討論会 2P18 札幌 2008/6/3
21. Shinkoh Nanbu, Hong ZHANG, Toshimasa Ishida, Sean C. Smith, Hiroki NAKAMURA
 A new proposal of hydrogen encapsulation with an aggressive use of non-adiabatic

- phenomena
The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience (3P-CC01), Tokyo, June 6, 2008.
22. Toshimasa Ishida, Wilfredo C. Chung, Shinkoh Nanbu
Ab initio non-adiabatic dynamics for a biomolecule
The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience (3P-CC02), Tokyo, June 6, 2008.
23. Wilfredo Credo Chung, Shinkoh Nanbu, and Toshimasa Ishida
First Principle Calculation of the $S_2-S_1(1^1B_u-2^1A_g)$ Conical Intersection of Small All-Trans Polyenes and its Implication to the 1^1B_u Lifetime
The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience (3P-CC03), Tokyo, June 6, 2008.
24. Wilfredo C. Chung, Shinkoh Nanbu and Toshimasa Ishida,
“The 1^1B_u Lifetime of Short All-Trans Polyenes: A Theoretical Study”
The 2008 World Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC 2008), (PP330), Sydney, Australia, Sep. 15, 2008.
25. Wilfredo Credo Chung, Shinkoh Nanbu and Toshimasa Ishida
“Theoretical Measurement of the S_2 Lifetime of Short All-Trans Polyenes”
The 4th conference on Coherent Multidimensional Spectroscopy

(CMDS2008), Kyoto, Aug. 28, 2008

26. 石田 俊正, Wilfredo C. Chung, 南部 伸孝, 中村 宏樹
レチナール光異性化の非断熱遷移トラジエクトリの解析
分子科学討論会2008(3P069) 福岡
2008/9/26

〔産業財産権〕
○取得状況 (計 1 件)

名称：光学活性分子の絶対配置決定方法、絶対配置決定装置、及びプログラム
発明者：田中康隆・石田俊正
権利者：国立大学法人 静岡大学
種類：特許
番号：特許 4547499
取得年月日：2010/7/16
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等
http://www.fukui.kyoto-u.ac.jp/users/is_hida/public_html/index.html

6. 研究組織
(1) 研究代表者
石田 俊正 (ISHIDA TOSHIMASA)
京都大学・福井謙一記念研究センター・准教授
研究者番号：50212890
- (2) 研究分担者
南部 伸孝 (NANBU SHINKOH)
上智大学・生命理工学部・教授
研究者番号：00249955
チュン・ウィルフレド (CHUNG WILFRED C.)
京都大学・福井謙一記念研究センター・研究員
研究者番号：90467457