

6-2 理論・計算分子科学研究領域

理論分子科学第一研究部門

齊 藤 真 司（教授）（2005 年 10 月 1 日着任）

A-1) 専門領域：物理化学，理論化学

A-2) 研究課題：

- a) 酵素反応の反応機構に関する理論研究
- b) ポリセオナミド B の膜への挿入およびイオン透過に関する理論研究
- c) 時計タンパク質 KaiC の概日リズムに関する理論研究
- d) 光合成細菌における励起エネルギー移動に関する理論研究
- e) 水の特異性の起源，ガラス転移・Kauzmann 温度に関する理論研究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 遷移状態理論では，反応座標に沿った運動が最も遅く，他のモードは反応座標よりも圧倒的に速く緩和し常に熱平衡にあると仮定する。果たしてそのような描像に基づいて凝縮系の反応が進行しているのだろうか。我々は，cis-trans 異性化の酵素反応を例に，遷移状態と始状態と終状態の両方の状態を繋ぐ反応性軌道を多数発生させ，反応ダイナミクスの解析を進めている。その結果，異性化自体は数ピコ秒で終了し，決して反応座標上の緩慢な酔歩運動ではないことを示すと同時に，始状態の平衡分布ではほとんど見出されない構造励起状態を経て反応が進むことを見出した。さらに，古くから提唱されている酵素による遷移状態の安定化に加え，構造励起状態の形成により単純な確率論的熱励起で反応が進行しないことや遷移状態での反応軌跡の再交差の抑制などが明らかになってきた。
- b) 一分子速度論に基づく化学反応の研究として，ポリセオナミド B (pTB) のイオン透過機構の解析を展開している。pTB は非タンパク質構成アミノ酸を含む 48 アミノ酸残基から構成され，D- および L- アミノ酸が交互に配列し， β -ヘリックス構造をとるペプチドである。また，自発的に脂質二重膜に侵入しチャネルを形成することにより，イオンチャネルの機能を発現することが老木らにより解明されている。一分子反応論に基づく pTB におけるイオン透過機構の解明に向け，pTB に対するポテンシャルパラメータを新たに決定し，水や膜内の pTB の構造およびその揺らぎ等の解析を行った。現在は，膜侵入の自由エネルギーおよびその動的過程の解析を進めている。
- c) 生体分子系の機能の発現機構に関する研究も進めている。その一例として，シアノバクテリアの概日リズムを担う Kai タンパク質系の概日リズムを解析している。この系の概日リズムは KaiA, KaiB, KaiC の 3 つのタンパク質により制御され，とくに KaiC が重要であることが知られている。最近，秋山らは，KaiC の構造を解明するとともに，概日リズムの周期と ATP 加水分解能との相関などを解明した。我々は，原子レベルでの ATP 加水分解反応機構の解析から，素反応およびタンパク質の構造変化を考慮した数理モデルによる概日リズムの解析まで，生体分子系の機能としての KaiC の概日周期の発現に至る幅広い時間・空間スケールの解析を進めている。
- d) 生体分子系の機能の発現機構の解析として，エネルギー移動の解析も行っている。光合成系では，発色団で吸収された光エネルギーが励起エネルギー移動により効率よく活性中心へと伝達される。しかし，高効率エネルギー移動がどのように達成されているのかについては未解明のままである。Fenna-Matthews-Olson (FMO) タンパク質を例に

励起エネルギー移動の解析を行い、各色素のエネルギー準位およびその揺らぎの解析手法の開発を進めている。最近、FMOタンパク中の色素のエネルギー準位を第一原理的に求めることに成功し、各色素の構造や色素周辺の環境により励起エネルギーが如何に揺らいでいるのかを明らかにした。

- e) 揺らぎが如何に反応や機能に関わっているかに関する上記の研究に加え、水を例に揺らぎの熱力学的性質への影響について解析を行っている。水は常温付近で様々な熱力学異常性を示し、融点以下でその異常性はさらに増す。そのため、水の異常性の起源は過冷却状態にあると考えられているが、結晶化が容易に進行するため実験的検証は非常に困難である。我々は、室温から極度の過冷却状態にいたる非常に幅広い温度領域の構造・ダイナミクス of 系統解析により、ある温度以下では室温状態で主要な局所的高密度状態が不安定化しスピノダル分解的な挙動を示すことを解明した。さらに、水のガラス転移温度が低い物理的起源に対する提案を行った。

B-1) 学術論文

M. OKUDA, M. HIGASHI, K. OHTA, S. SAITO and K. TOMINAGA, “Vibrational Frequency Fluctuations of Ionic Vibrational Probe in Water: Theoretical Study with Molecular Dynamics Simulation,” *Chem. Phys. Lett.* **683**, 547–552 (2017).

B-3) 総説、著書

森 俊文, 斉藤真司, 「超長時間シミュレーションで見るタンパク質のフォールディング過程」, *生物物理* **57**, 030–032 (2017).

B-4) 招待講演

甲田信一, 「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」, 研究会「凝縮系の理論化学」, 那覇, April 2017.

T. MORI, “Molecular study of the interplay between chemical reactions and protein conformational changes in biomolecular systems,” KAKENHI International Symposium on “Studying the Function of Soft Molecular Systems,” Sapporo, June 2017.

S. SAITO, “Supercooled water: Fluctuation, glass transition, and quantum effects,” Korea-Japan Molecular Symposium 2017, Pusan (Korea), July 2017.

S. KODA and S. SAITO, “Reaction model for circadian rhythm of Kai system considering elementary processes,” ANSCSE21, Pathum Thani (Thailand), August 2017.

森 俊文, 「Transition path sampling 法による酵素反応の遷移ダイナミクス解析」, 「レアイベントの計算科学」研究会, 熱海, August 2017.

甲田信一, 「時計タンパク質概日リズムの理論研究: ピコ秒から 24 時の時間階層」, 新学術領域「柔らかな分子系」第 24 回ワークショップ「若手研究者が描く分子理論の未来」, 仙台, September 2017.

森 俊文, “Deciphering the heterogeneous dynamics of proteins from the analysis of millisecond-long molecular dynamics simulations,” 第 55 回日本生物物理学会年会 “Softness and functions of biological molecules under various environments” シンポジウム, Kumamoto, September 2017.

S. SAITO, “Supercooled water: Fluctuation, glass transition, and vibrational entropy,” Max-Planck Institute for the Structure and Dynamics of Matter, Hamburg (Germany), September 2017.

S. KODA and S. SAITO, “Reaction model for circadian rhythm of Kai system by considering reactions and conformational changes,” APCTCC8, IIT Bombay, Mumbai (India), December 2017.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

理論化学討論会世話人会委員 (2002–2009).

日本化学会東海支部幹事 (2007–2008).

分子シミュレーション研究会幹事 (2007–2011, 2015–).

分子科学会運営委員 (2008–2012, 2016–).

日中韓理論化学ワークショップ幹事 (2013–).

学会の組織委員等

4th International Conference on Coherent Multidimensional Spectroscopy, Local Organizing Committee (2008).

International Symposium on Reaction Dynamics of Many-Body Chemical Systems, Chair (2009).

12th Japan-Korea Joint Symposium on Molecular Science, Local Organizing Committee (2009).

7th Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics, Local Organizing Committee (2011).

13th Korea-Japan Joint Symposium on Molecular Science, Co-Chair (2011).

Time Resolved Vibrational Spectroscopy 2013, Local Organizing Committee (2013).

IMS Workshop on “Hierarchical Molecular Dynamics: From Ultrafast Spectroscopy to Single Molecule Measurements,” Chair (2013).

14th Japan-Korea Joint Symposium on Molecular Science, Chair (2013).

1st China-Japan-Korea Tripartite Workshop on Theoretical and Computational Chemistry, Organizing Committee (2013).

2nd China-Japan-Korea Tripartite Workshop on Theoretical and Computational Chemistry, Co-Chair, Organizing Committee (2015).

Asia Academic Seminar 2015, Organizing Committee (2015).

3rd China-Japan-Korea Tripartite Workshop on Theoretical and Computational Chemistry, Organizing Committee (2017).

15th Korea-Japan Joint Symposium on Molecular Science, Co-Chair (2017).

2018 Annual meeting EMLG-JMLG, Local organizing Committee (2018).

Pacificchem2020国内実行委員 (Computational and Theoretical 分野) (2017–2020).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

科学研究費委員会専門委員 (2006, 2014, 2015).

科学研究費助成事業評価委員会評価者 (2013, 2015).

情報学研究所運営委員会委員 (2010–2014).

東北大学金属研究所計算材料科学センター運営委員会委員 (2015–).

核融合科学研究所外部評価委員会数値実験炉研究プロジェクト専門部会国内専門委員 (2012, 2015).

その他

National Research Foundation of Korea 審査員 (2015–2017).

European Research Council (ERC) 審査員 (2016–2017).

High Performance Computing infrastructure (HPCI) コンソーシアム運営委員会委員 (2013–).

計算物質科学人材育成コンソーシアム次世代研究者育成委員会委員 (2015–).

計算科学研究機構人材育成タスクフォースWG 委員 (2015–).

計算基礎科学ネットワーク拠点分子科学分野委員 (2012-).
計算物質科学スパコン共用事業運営委員会委員 (2015-).
総合研究大学院大学教育研究委員会委員 (2015-).
総合研究大学院大学インターンシップ制度検討分科会委員 (2015-).

B-8) 大学での講義, 客員

神戸大学大学院理学研究科, 「量子化学特論」, 2017年6月22日-23日.
総合研究大学院大学物理科学研究科, 「生体分子シミュレーション入門」, 2017年12月12日.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(A), 「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」, 斉藤真司 (2016年度-2020年度).
科研費新学術領域研究(研究領域提案型)(公募研究), 「タンパク質の構造変化と化学反応が織り成す協働的な反応機構の解明」, 森 俊文 (2016年度-2017年度).
科研費若手研究(B), 「タンパク質の動的構造と機能発現ダイナミクスの分子論的解明」, 森 俊文 (2015年度-2018年度).
科研費研究活動スタート支援, 「天然変性タンパク質の動的構造と機能発現機構の分子論的解明」, 森 俊文 (2014年度).
科研費基盤研究(B), 「生体分子の構造履歴ダイナミクスと機能発現の分子機構の理論的解明」, 斉藤真司 (2013年度-2015年度).
科研費挑戦的萌芽研究, 「生体分子の構造変化に伴う状態遷移ダイナミクスの解析手法の開発とその応用」, 斉藤真司 (2011年度).
日印共同研究, 「水および水溶液の構造とダイナミクス: 理論と実験」, 斉藤真司 (2010年度-2011年度).
科研費基盤研究(B), 「線形・非線形分光シミュレーションによる緩和および反応ダイナミクスの解明」, 斉藤真司 (2010年度-2012年度).
科研費特定領域研究(計画研究), 「空間・時間不均一ダイナミクス理論の構築」, 斉藤真司 (2006年度-2009年度).

C) 研究活動の課題と展望

我々は、ダイナミクスに非常に敏感な多時間相関関数を利用し、液体の高速な揺らぎ・緩和、過冷却液体の動的不均一性、生体分子の幅広い時間スケールを持つ運動の動的結合の様相などの解析を行ってきた。これらの揺らぎや緩和過程の理論研究を踏まえ、幅広い時空間スケールをもつ複雑な揺らぎの中から、化学反応や機能および熱力学的性質が如何に生み出されるかについて理論・計算科学研究を進めている。具体的には、生体分子系における化学反応の描像の獲得と従来の理論における反応の描像の検討に加え、イオンチャネルを例に拡散・反応過程およびMichaelis-Menten理論を検討し、一分子反応論の観点から凝縮系反応理論の成立の基盤の解明を目指している。また、生体分子の機能に関する解析として、原子・分子レベルからタンパク質系レベルにいたる時計タンパク質KaiCの概日リズムの発現機構、FMOタンパク質における励起エネルギー移動機構の解析を進めている。これらの研究に加え、水の特異的物性発現の起源の研究をさらに進める。最近、我々は量子力学に基づく複素比熱やエントロピーの解析手法を開発した。これにより、これまで未解明であったガラス化に向かって運動が如何に変化するか等に関する理論研究を推進する。