

1P084

QM/MM RWFE 法によるロドプシン光反応中間体に関する理論研究

(京大院・理) ○神谷 基司, 林 重彦

A theoretical study on early intermediates of bovine rhodopsin by QM/MM RWFE method

(Grad. Sch. Sci., Kyoto-Univ.) ○Motoshi Kamiya, Shigehiko Hayashi

ロドプシンは網膜に存在するタンパク質であり、光認識の最初の段階をつかさどる。ロドプシンに含まれる発色団、11-cis レチナールが光を吸収して all-trans レチナールに異性化することを起点としてタンパク質全体に渡る構造変化を起こし、種々の段階を経て最終的に「光が当たった」というシグナルを視神経に伝達する。本研究はウシロドプシンを対象として、光異性化による構造変化とそのメカニズムを MD 計算と QM/MM 計算を用いて明らかにすることを目的とする。

赤外やラマン分光から得られる振動数、レチナールの可視-紫外の吸収波長はタンパク質、レチナール構造に対して敏感で非常に良いマーカーとなるが、一方であまりに敏感すぎるために初期構造のとり方によって結果が顕著に変わる、という問題もはらんでいる。例えば、このロドプシン系の光異性化前(dark)の状態において重水素化したレチナールのシッフ塩基(N-D)の振動数を色々な構造で従来のQM/MM計算を行った場合、同様の水素結合ネットワークを構成している構造間ですら 200 cm^{-1} 程度の差が発生することがある。この誤差は実験値との比較を行う上では致命的に大きいものである。この誤差の大きな要因は、これまでの方法では構造緩和が考慮されていないため、結果が初めに選んだ構造に大きく依存してしまうことにあると考えられる。タンパク質のように共有結合等による複雑な拘束が存在する系では、単純液体のような系よりもこのような依存性が顕著に現れると考えられる。この問題に関する一番直接的な解法はQM/MM MDを行うことであるが、長時間(ナノ秒以上)の計算を行うことはあまり現実的ではない。そこで、本研究では最近我々の研究室で開発されたQM/MM RWFE法[1]を用いて構造についての議論を行う。この方法では、MM構造のアンサンブルが作る平均場を用い、さらに、reweightingを用いることで、そのMM構造のアンサンブルを作成する回数を減らすことでMMアンサンブル計算のためのコストも減ら

し、現実的なコストでMM部分の揺らぎを取り込むことができる。

まず、光異性化前の 11-cisの状態で行くつかの初期構造でQM/MM RWFE法による構造最適化を行い、さらに最適化構造で重水素化させたシッフ塩基の振動モードの解析を行った。結果、右図のようなネットワークを持つ構造においては $1980 - 2050 \text{ cm}^{-1}$ 程度の振動数が得られた。これは実験的に得られた振動数 $1967, 2012 \text{ cm}^{-1}$ [2]と良く対応する。光異性化後のLumi状態においても同様の計算を行い、シッフ塩基とGlu113の間の相互作用が右図の状態に比べて不安定化した構造を見出すことができた。この構造とシッフ塩基の振動数については当日報告する予定である。

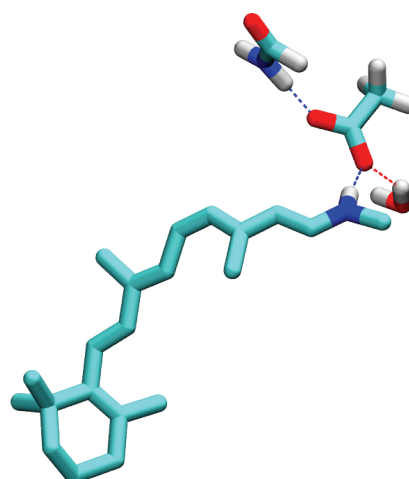


Figure: RWFE 最適化構造

[1] Kosugi, T and Hayashi, S. *J. Chem. Theoc. Comput.* **8**, 322 (2012).

[2] Furutani, Y., Shichida, Y., Kandori, H. *Biochemistry* **42**, 9619 (2003).