

視物質ロドプシンにおけるレチナール光異性化の分子動力学

(京大院理・JSTさきがけ) ○林 重彦

視物質ロドプシン(Rh)は、眼の網膜に存在する光受容タンパク質であり、視覚機能を担っている。Rh は G タンパク質結合型受容体タンパク質ファミリーの一つであり、光受容により G タンパク質を結合・活性化し、視覚のシグナル過程をスタートさせる。Rh の光受容による G タンパク質活性化過程の初期過程は、ポリエン構造を持つレチナールシッフ塩基発色団の光異性化である。図 1 に示すように、Rh 中ではレチナールシッフ塩基分子は、11-cis 型から all-trans 型へと構造変化する。この光化学反応による発色団の構造変化が、大域的なタンパク質の構造変化を引き起こし、G タンパク質の結合・活性化へとつながっていく。

Rh 中のレチナールシッフ塩基の光異性化反応は、溶液中のそれに比べ非常に高速であり高い選択性を持つ。溶液中では、光異性化の時定数は 2~3 ps であり、複数の光反応生成物が生成するのに対し、Rh 中では 200 fs のうちに反応が完了し、11-cis 型から all-trans 型へ選択的に起こる。また、Rh の類似タンパク質である光駆動プロトンポンプ機能をもつバクテリオロドプシン(bR)においても、反応は 200~500 fs で完了し all-trans 型から 13-cis 型へ選択的に反応が進む。これらのタンパク質内反応の特徴は、高い光反応生成物の収率(0.6~0.7)を与え、光受容体に求められる高い感受性を可能にしている。

この超高速反応の動力学を調べるために、これまでに多くの時間分解分光法による研究が行われてきた。特に近年の発展により 10 fs を超える時間分解能を持つ測定が可能になり、この短時間の励起状態緩和過程に起こる spectral modulation 等の現象が明らかにされている[1-3]。特に驚きなのは、Rh 中の光異性化反応においては、光反応完了後の光生成物においてもコヒーレントな発色団の分子振動に由来する吸収スペクトルの時間的振動が観測されている[1]。これは、タンパク質中という熱雑音が大きな環境中においても、光異性化反応の動力学が反応生成物に至るまでコヒーレンスを保持していることを示している。一方、bR 中の光異性化反応では、励起状態においてはコヒーレントな分子振動が観測されるものの[2,3,5]、反応生成物の生成に伴ってコヒーレンスは失われる[4,5]。

本研究では、このようなタンパク質内の反応に特徴的な反応動力学を明らかにするために、Rh の初期過程に対して理論計算によるアプローチにより調べる。われわれは、これまでに非経験的分子軌道法を用いた QM/MM ハミルトニアンに基づき、多電子状態間の遷移を含む分子動力学(MD)計算への拡張を通して、bR 中の光異性化反応動力学を直接シミュレーションし、特徴的な反応動力学の詳細を明らかにしてきた[5]。本研究では、同様の手法を Rh の光異性化反応に適用し、コヒーレ

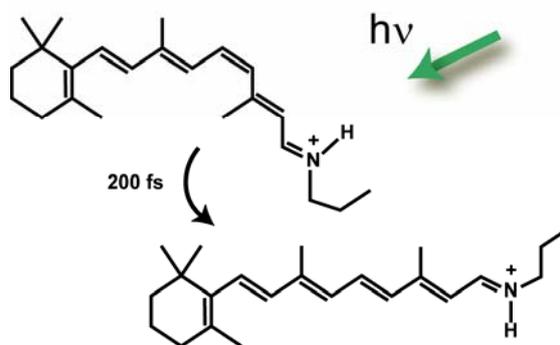


図 1: 視物質ロドプシン中におけるレチナールシッフ塩基の光異性化反応

ントな反応動力学が果たしてどのように可能となるのかを明らかにし、その生物学的意味を議論したい。

計算手法は以下の通りである。まず、岡田らの X 線結晶構造[6]から 300K、2 ns の古典的 MD 計算により、14 個の暗状態の初期状態をサンプルした。その初期構造から IMOMM 法を用いた非経験的 MD 計算を行うことにより、タンパク質環境中の光異性化反応動力学をシミュレートした。その際、QM 領域としてレチナールのβイオン環を除くポリエーテル鎖全長を取り、sa-CASSCF(12,12)/DZV 法により基底 (S_0) 及び第一励起 (S_1) 状態を電子状態計算に含めた。また、 S_1 と S_0 の再近接エネルギー構造で非断熱的相互作用要素を計算し、電子遷移を記述した。また比較のために、0 K における光異性化反応の計算も行った。

図 2 に、トラジェクトリーに沿った S_1 と S_0 状態のエネルギー差の時間発展を示す。14 本のすべてのトラジェクトリーにおいて、光異性化反応は $C_{11}=C_{12}$ 結合の周りの回転に対して起き、およそ 200 fs の内に完了している。従って実験で観測されている高い選択性と反応速度を再現することに成功している。また、光励起からエネルギー交差までの時間も 40~90 fs の短い時間領域に分布しており、少なくとも励起状態ではコヒーレントな反応動力学となっているといえる。これは、以前の bR のトラジェクトリーと大きく異なっている。bR の場合は、エネルギー交差までの時間が 50~500 fs に大きく分布しており励起状態からエネルギー交差に至る際にコヒーレンスが失われている。このような反応動力学に対する大きな違いを生み出す分子機構、及び Rh の反応生成物におけるコヒーレントな運動に関しては当日議論する。

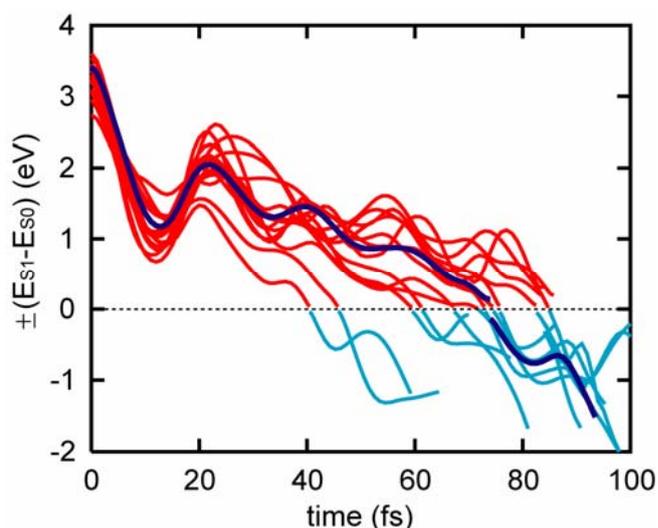


図 2:トラジェクトリーに沿った S_1 と S_0 状態のエネルギー差の時間発展。赤線は 14 本の励起状態トラジェクトリーに沿った放射エネルギーの時間発展を示す。また水色の線は電子遷移後の基底状態トラジェクトリーに沿った吸収エネルギーの逆符号に対応する。紺色の線は 0 K のトラジェクトリーの結果である。300 K の 14 本のトラジェクトリーはほぼ 0 K のそのの周りに分布しており、熱揺らぎの効果が少ないことがわかる。

- [1] Wang, Schoenlein, Peteanu, Mathies, and Shank, *Science* **266**, 422-424 (1994).
- [2] Ye, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **314**, 429-434 (1999).
- [3] Kobayashi, Saito, and Ohtani, *Nature* **414**, 531-534 (2001).
- [4] Ruhman, Hou, Friedman, Ottolenghi, and Sheves, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 8854-8858 (2002).
- [5] Hayashi, Tajkhorshid, and Schulten, *Biophys J.* **85**, 1440-1449 (2003).
- [6] Okada, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 5982-5987 (2002).