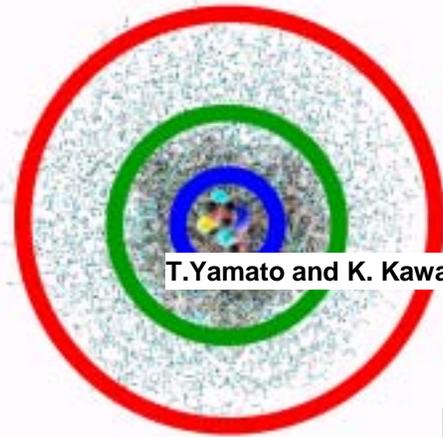


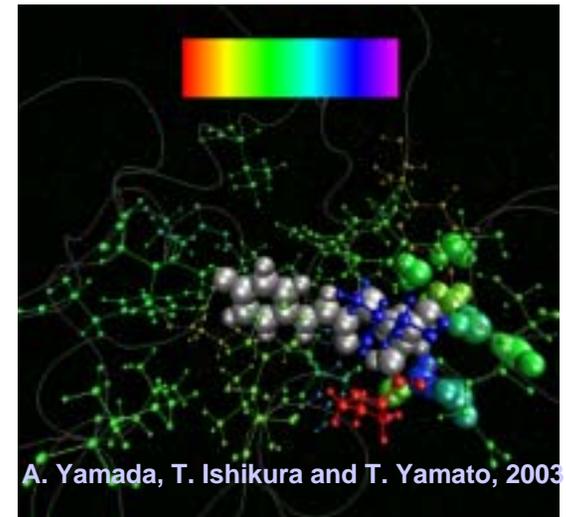
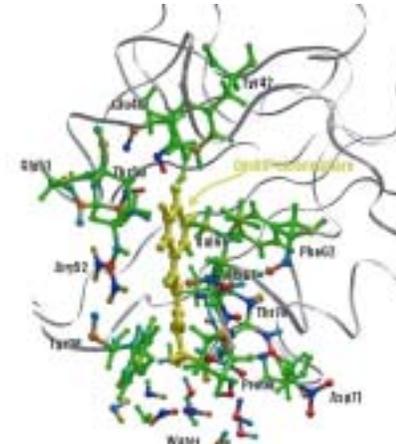
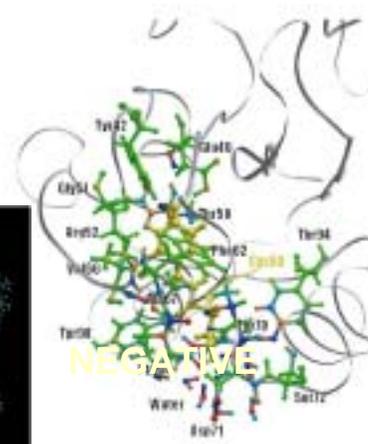
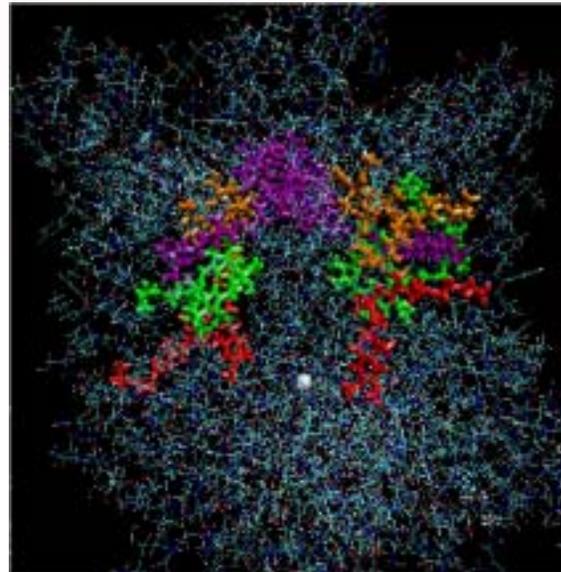
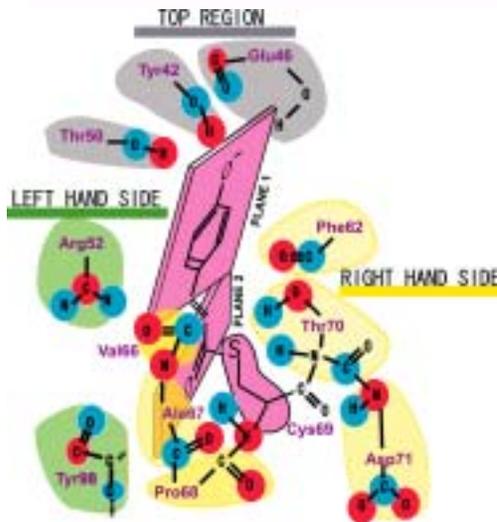
# 生命科学における理論物理・化学の役割

T. Yamato

(Nagoya University, Japan)



T.Yamato and K. Kawaguchi, 2003



筑波大学計算科学研究センター発足  
シンポジウム June 11, 2004.

A. Yamada, T. Ishikura and T. Yamato, 2003

# 共同研究者

- 山田篤志 (自然科学研究機構)
- 石倉孝一 (名古屋大学)
- 西岡宏任 (名古屋大学)
- 垣谷俊昭 (名城大学)
- 河津 励 (Duke大学)

**CHEMISTRY:** 種々の元素の発見 メンデレーエフの周期表

- ・元素の性質の統一的理解
- ・分子構造の構築原理

**PHYSICS:** 産業革命 熱機関の効率 熱力学、統計力学

(Industry)

**COSMOLOGY:** Big Bang theory,  
General Relativity,  
Cosmological Principle

COBE, WMAP,

Fluctuations in Cosmic Microwave Background

Wilkinson  
Microwave Anisotropy Probe  
(WMAP)の画像

<http://map.gsfc.nasa.gov>

NASAより

## LIFE SCIENCE:

ゲノムプロジェクト、タンパク質3000

タンパク質構造予測、立体構造構築原理、  
Bioinformatics、Protein Folding Theory、Energy  
Landscape Theory、Go model、Homology Modeling

### *Structure*

タンパク質構造・機能相関、ダイナミクス、シミュレーション、  
電子状態計算

### *Function*

DNA チップ、DNAマイクロアレイ、システムズバイオロジー

### *System*

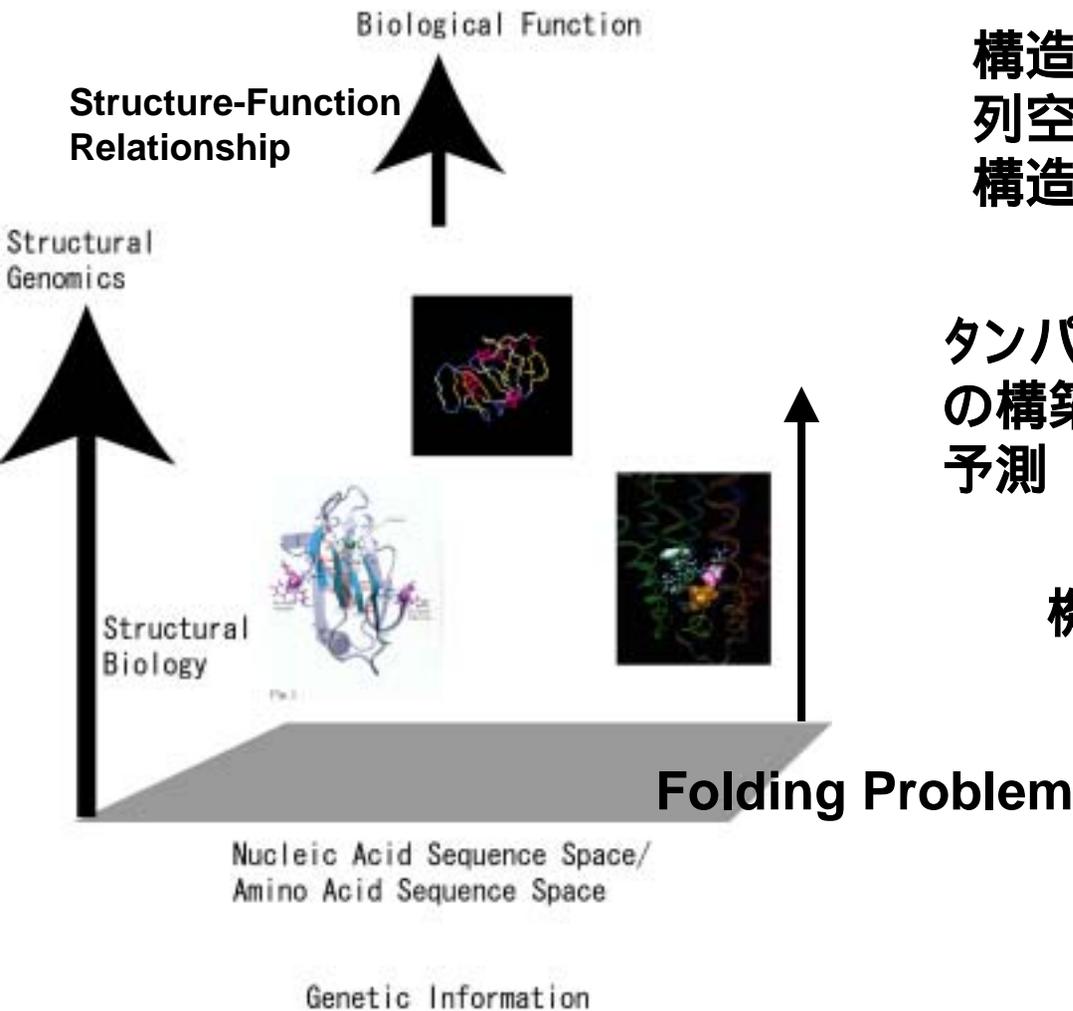
A. Wada ->

Genome Project

C. Chothia ->

**1/3** of the sequence present in genomes are related to entries in the current sequence databank, and **1/4** of the current sequence belong to one of the **120** protein families. (1992)

*One thousand families for the molecular biologist*



生物情報学 ↔ 観測論的宇宙論

構造決定 = 配  
列空間における  
構造の“観測”

観測データ

パラメータの決定

タンパク質立体構造  
の構築原理、構造  
予測

宇宙の構造、年齢  
などをさぐる

機能予測

Wilkinson  
Microwave Anisotropy Probe  
(WMAP) の画像

<http://map.gsfc.nasa.gov>

WMAP/NASAより

生物情報をどのように活用したらよいだろうか？

# Protein Folding Theory

Energy Landscape

Funnel

Evolution,  
Natural Selection

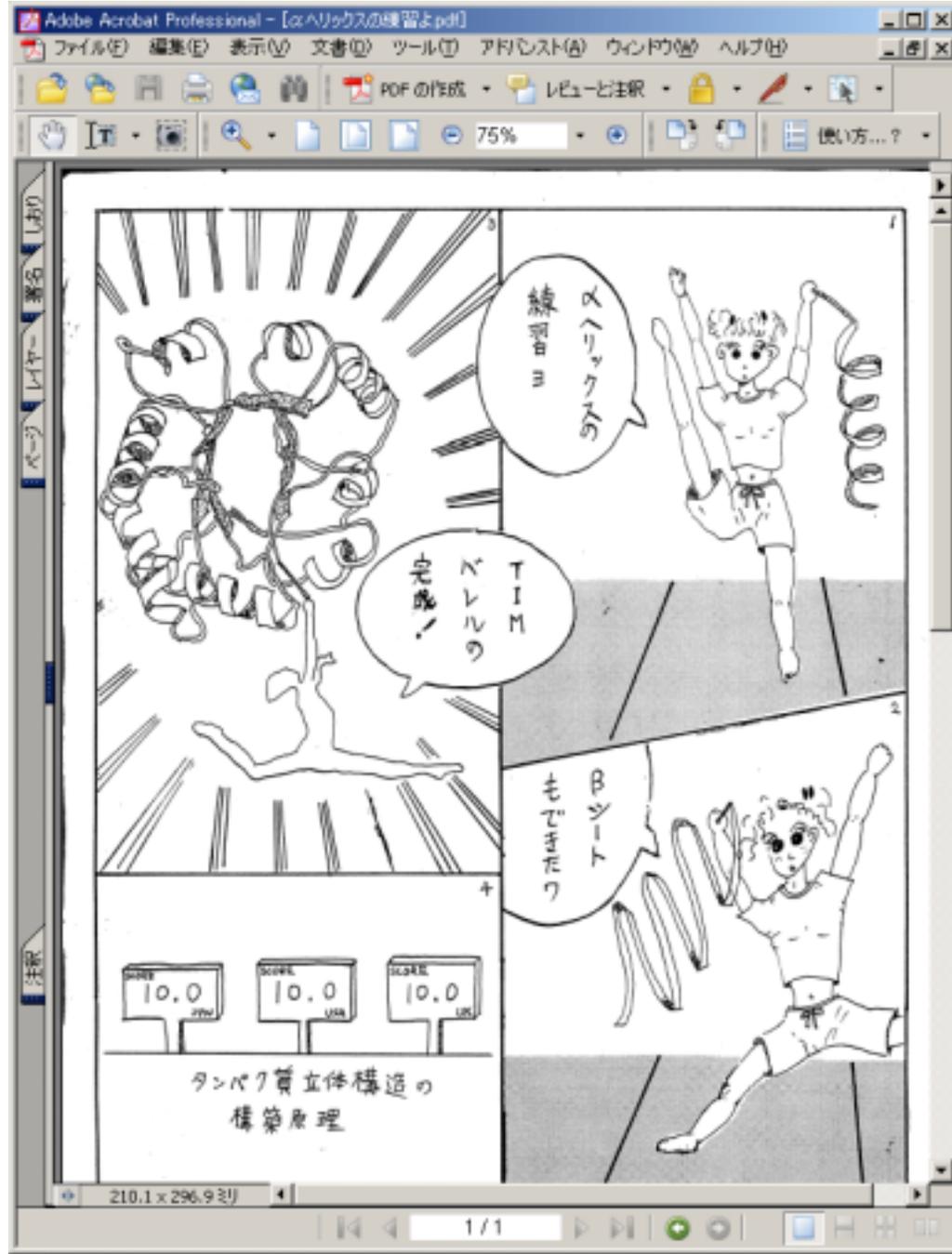
good folder vs bad folder

$$\text{Foldability} = T_f / T_g$$

$$\text{Contact Order} = (1/LN) \quad S_{ij}$$

D. Baker (1998)

Go model



# The Latest Frontiers of Computational Biophysics

- TIME
- SIZE
- ACCURACY

**Realistic Simulation**

# Ab initio Protein Folding

TIME

- P. Kollman (1998) (Force-Field)
- Y. Okamoto (拡張アンサンブル)
- V.S. Pande (Folding@Home)

<http://www.sciencemag.org>

**HP36: The smallest protein that can fold automatically. Folding time 10 ~ 100  $\mu$  sec. Science, 1998, 282, 740-744より**

陽子は主として陽電子と中間子に崩壊し、その寿命は $10^{30}$ 年。(宇宙の寿命は $10^{10}$ 年のオーダー)。 $10^{30}$ 個の陽子(1000トン程度)を何年か観察すれば陽子の崩壊を検出できるだろう...

The screenshot shows a web browser window displaying a Japanese website. The main content is a poster for a lecture by Masahito Saito, who won the Nobel Prize in Physics in 2002. The text on the poster includes:

- 21世紀 COEプログラム公開講演会
- 2002 ノーベル物理学賞受賞
- 小柴昌俊講演会
- 物理屋になりたかったんだよ
- 入場料無料
- 日時: 2004年4月23日 16:30-17:45 (会場18:00JST)
- 場所: 名古屋大学豊田講堂 (名古屋市中区千代田千代田町)
- 定員: 1500名(当日、先着順にて受付致します)

On the right side of the page, there is a section titled "ORIUM" with a portrait of Masahito Saito and a small image of a galaxy. The browser's taskbar at the bottom shows the Windows XP interface with various application icons.

# Size

<http://www.sciencemag.org>

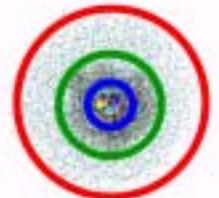
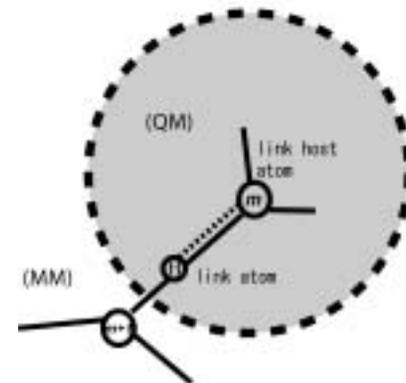
**B.L. de Groot, H. Grubmuller (2001)**

**Aquaporin, tetramer (100,000 atoms, 10ns, 16 full permeation  $\sim 10^9$  /[s], Science, 2001, 294, 2353-2357より)**

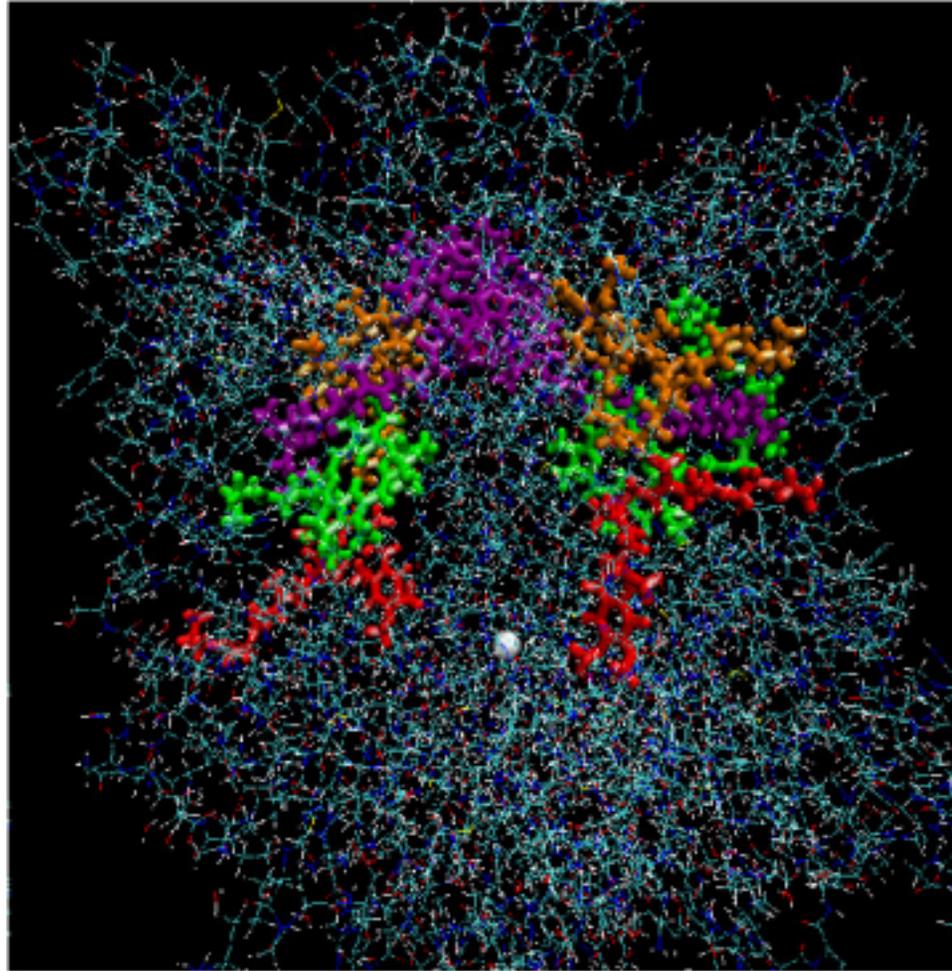
# Accuracy

- Force-field の評価 (S. Ono, J. Higo 生物物理学会誌、2000)
- Electronic State Calculations (T. Yamato, パリティ 2004 物理科学この1年 < 生物物理 > )

タンパク質反応 電子状態変化



# 蛋白質中長距離電子移動の電子トンネル因子の 超高速ゆらぎの物理的意味と観測量に与える影響



名大院理, デューク大化<sup>A</sup>

西岡宏任, 河津励<sup>A</sup>, 木村明洋, 倭剛久, 垣谷俊昭

# Introduction

従来、蛋白質中の長距離電子移動の反応速度は、Condon近似を適用したFermiの黄金則を用いて、以下のように表される。

$$k_{ET} = |T_{DA}|^2 (FC)$$

しかし、我々はこれまでに、

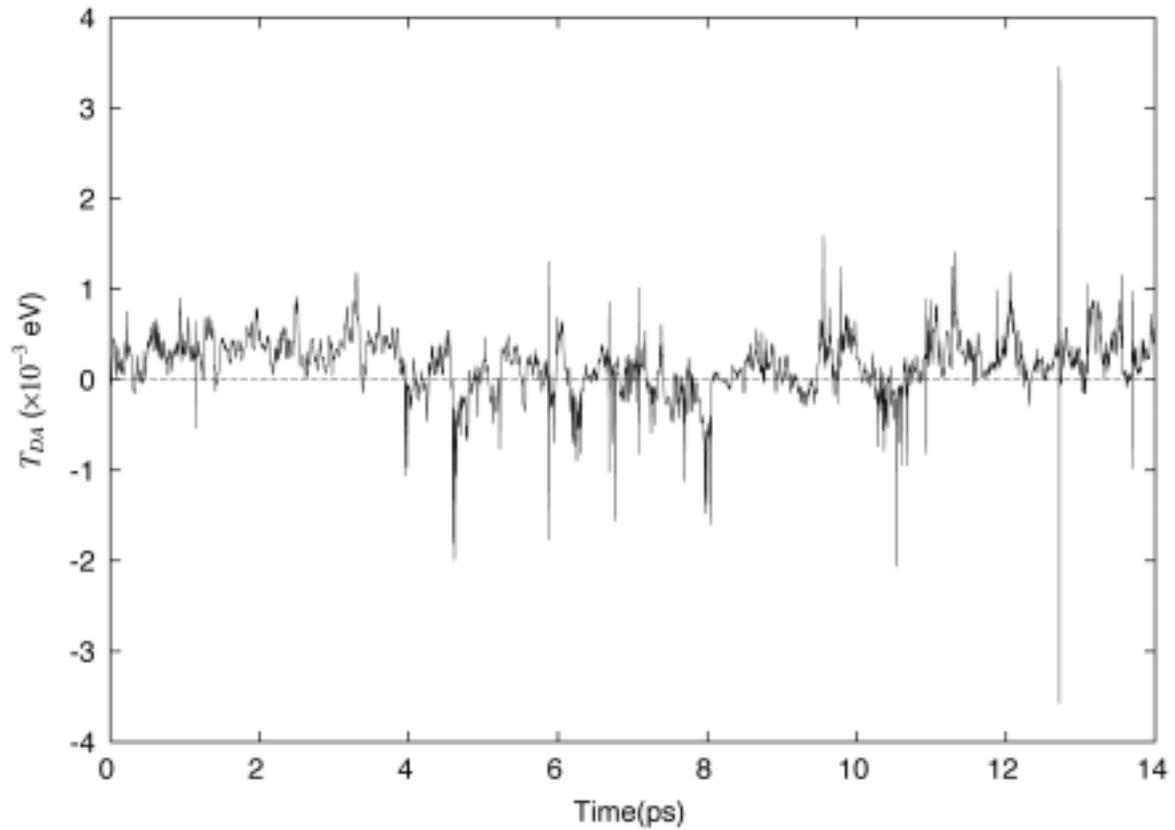
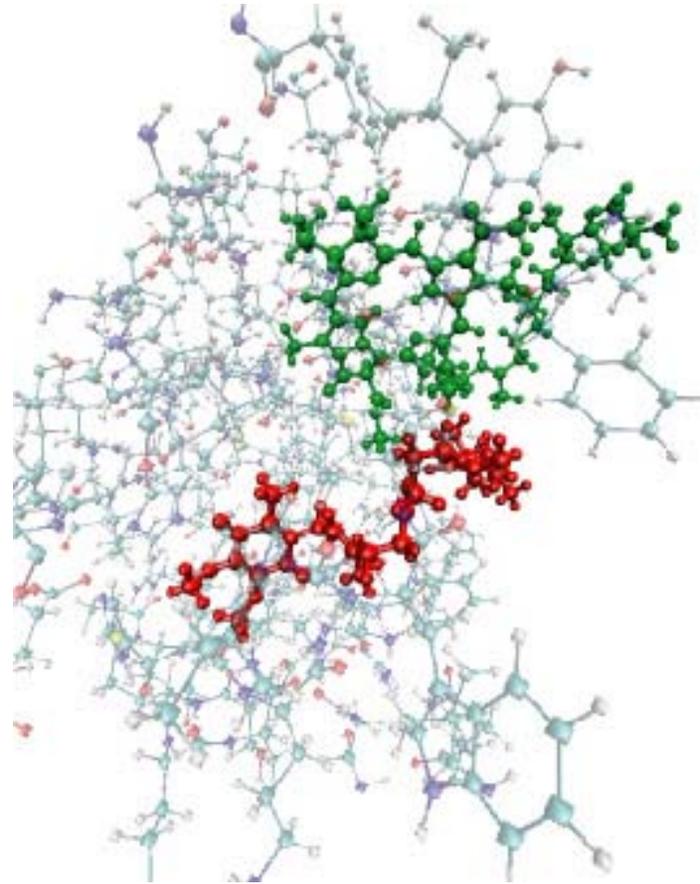
「シミュレーションを用いて計算した電子トンネル因子  $T_{DA}$  が、蛋白質構造の熱揺らぎの影響により短時間で激しく変動する」

ことを報告してきた。

今回、

- $T_{DA}$ の超高速揺らぎが反応速度に与える影響
- その影響の物理的意味

を、シミュレーションから得られるデータを用いて解析する。



量子化学計算に用いた構造

ドナー Bacteriopheophtin a(緑)

アクセプター ubiquinone 10 (赤)

# Theoretical approach

Rosky *et al.* (*J.Chem.Phys.* **1997**,107)より、decoherence function  $D(t)$  を用いた quantum transition rate の式

$$k_{1 \rightarrow 2} = \left\langle \int_{-\infty}^{\infty} dt V_{12}^{q-c}(t) V_{21}^{q-c}(0) \exp \left[ \frac{i}{\hbar} \Delta E_{12} t \right] D(t) \right\rangle_T$$

The relationship between the Frank-Condon factor and the decoherence function

$$\sum_f |\langle i | f \rangle|^2 \delta(\Delta E_{12}) = \frac{1}{2\pi\hbar} \int_{-\infty}^{\infty} e^{i\Delta E_{12}t/\hbar} D(t) dt$$

Frank-Condon factor に Marcus's classical form を用いると、

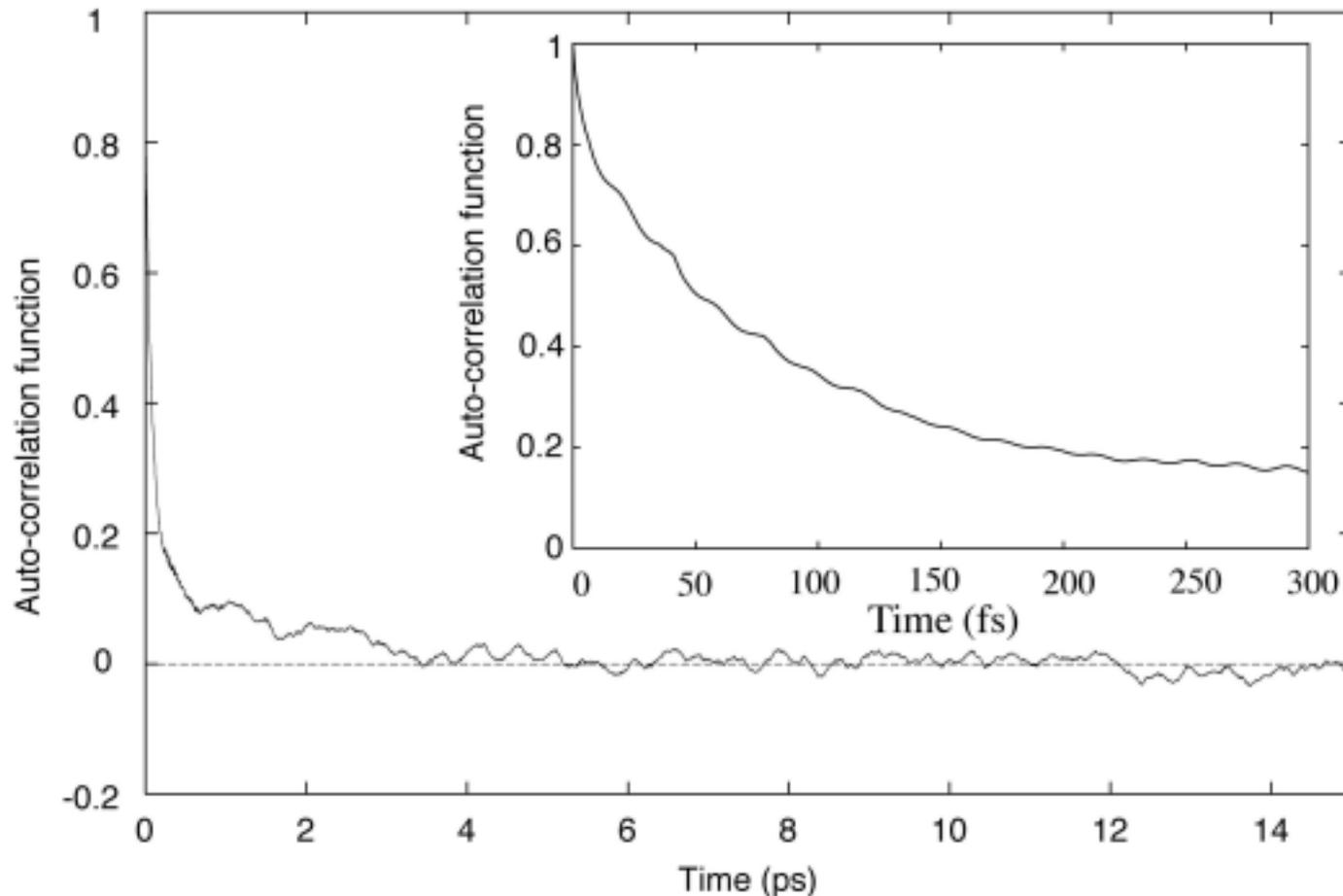
$$D(t) = \exp \left[ -\lambda k_B T t^2 / \hbar^2 \right]$$

すべての振動を2つの独立なモードに分ける。

$T_{DA}$ の揺らぎに関する振動をトンネリングモード、

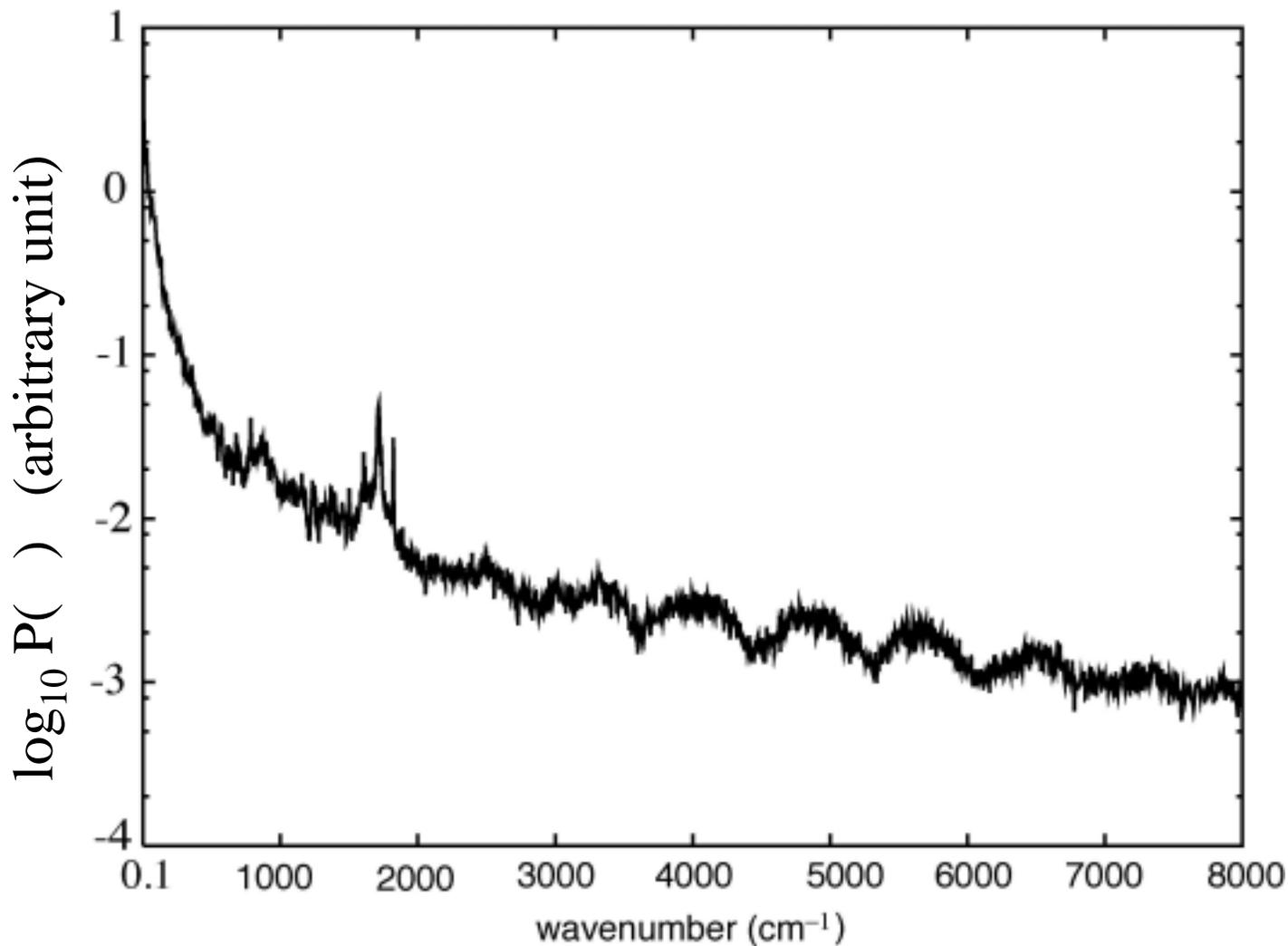
分極に関する振動を分極モードと呼ぶ。

$$k_{ET} = \frac{1}{\underbrace{\quad}_{\text{}}} \int_{-\infty}^{\infty} dt \underbrace{\langle T_{DA}(t) T_{DA}(0) \rangle_T}_{\text{トンネリングモード}} \langle D(t) \rangle_T \exp \left[ \frac{i}{\underbrace{\quad}_{\text{}}} \Delta E_{12} t \right]$$



トンネリングモード に対するスペクトルは、

$$P(\varepsilon) = \frac{1}{2\pi\hbar} \int_{-\infty}^{\infty} dt \langle T_{DA}(t) T_{DA}(0) \rangle_T \exp [i\varepsilon t / \hbar]$$



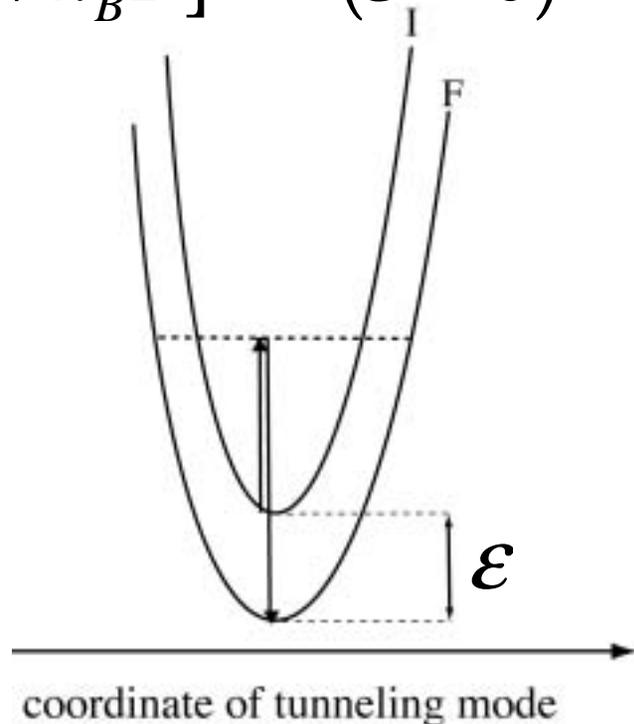
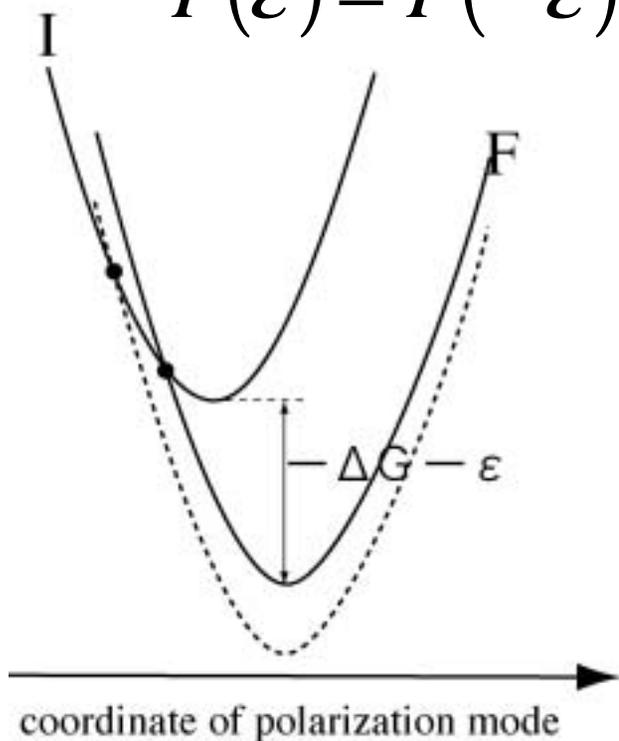
$$k_{ET}(-\Delta G) = \frac{2\pi}{\sqrt[3]{4\pi\lambda k_B T}} \int_{-\infty}^{\infty} d\varepsilon P(\varepsilon) \exp\left[-\frac{(-\Delta G - \lambda - \varepsilon)^2}{4\lambda k_B T}\right]$$

速度に対する detailed balance

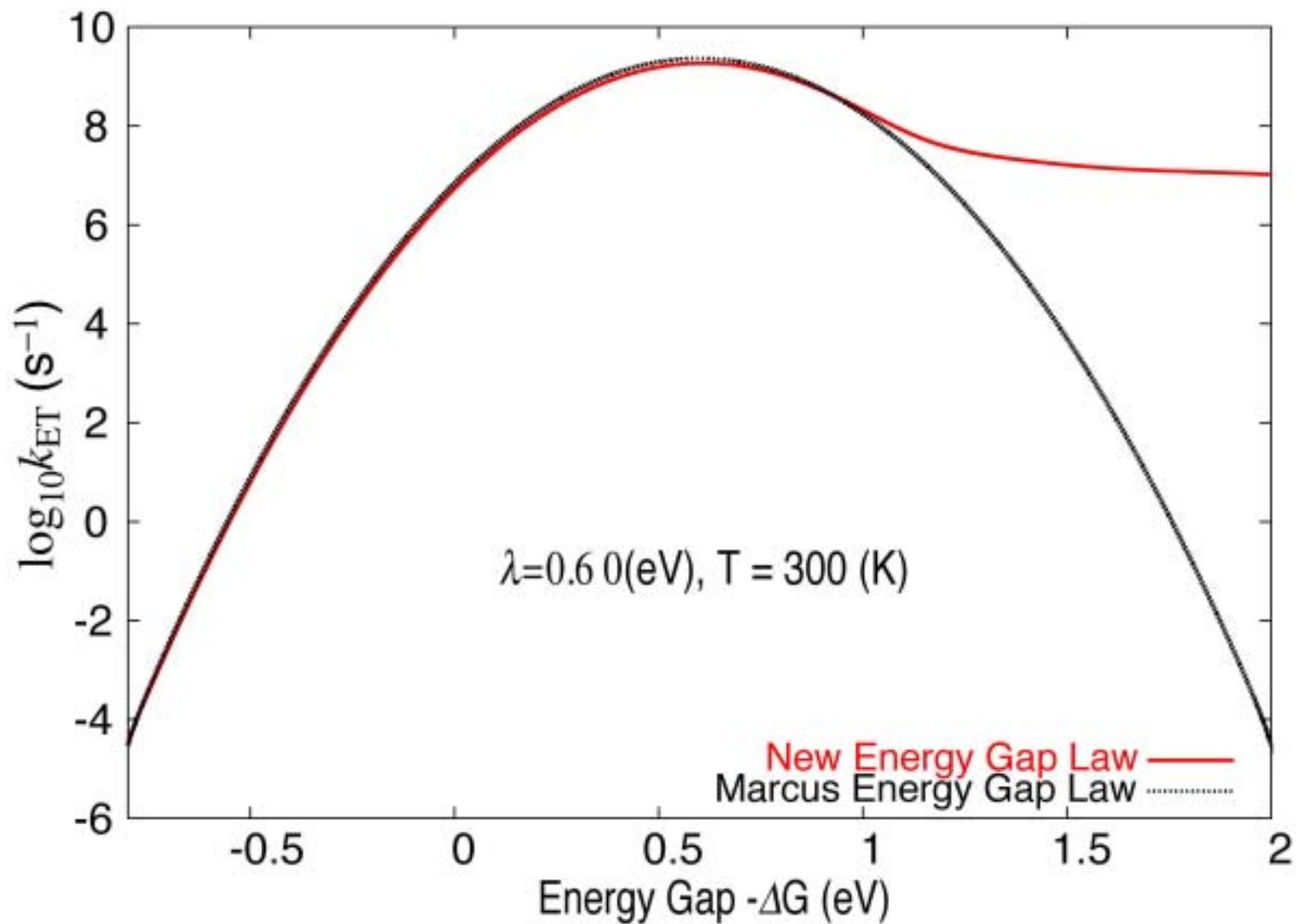
$$k_{ET}(-\Delta G) / k_{ET}(\Delta G) = \exp[-\Delta G / k_B T]$$

を満たすには、 $\varepsilon < 0$  の Power Spectrum は以下の式でなければならない。

$$P(\varepsilon) = P(-\varepsilon) \exp[\varepsilon / k_B T] \quad (\varepsilon < 0)$$



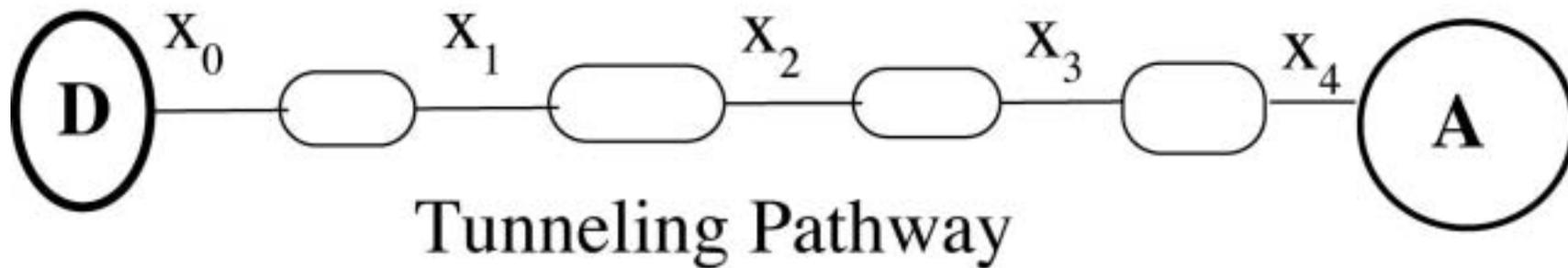
Bph  $\rightarrow$  Q<sub>A</sub> ET in Bacterial Photosynthetic Reaction Center



# Medvedev & Stuchebrukhov $\mathcal{D}$ Inelastic tunneling model

(*J.Chem.Phys.* 1997, 107)

$$\frac{\langle T_{DA}(t)T_{DA}(0) \rangle}{\langle T_{DA}^2 \rangle} = \prod_{j=1}^L \langle S_j^2 \rangle^{-1} \langle S_j(t)S_j(0) \rangle \quad S_j = e^{-\alpha_j x_j}$$



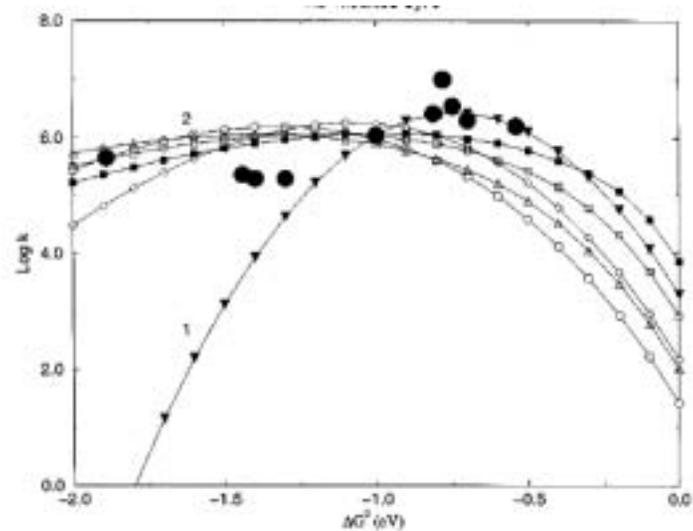
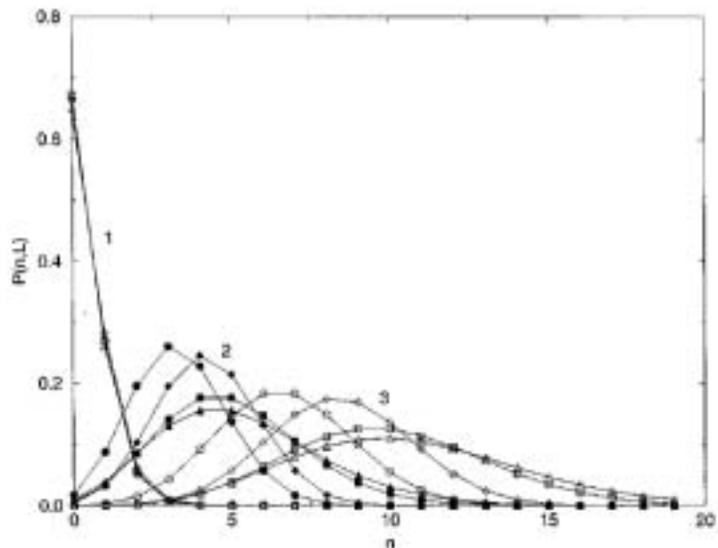
$$k = \sum_n P(n, L) k_0 \left( \langle T_{DA}^2 \rangle^{1/2}, \Delta G + n \omega_b, \lambda \right)$$

# Fe<sup>2+</sup> Ru<sup>3+</sup>(Ru<sup>+</sup> Fe<sup>3+</sup>) ET for Ru-modified cytochromes

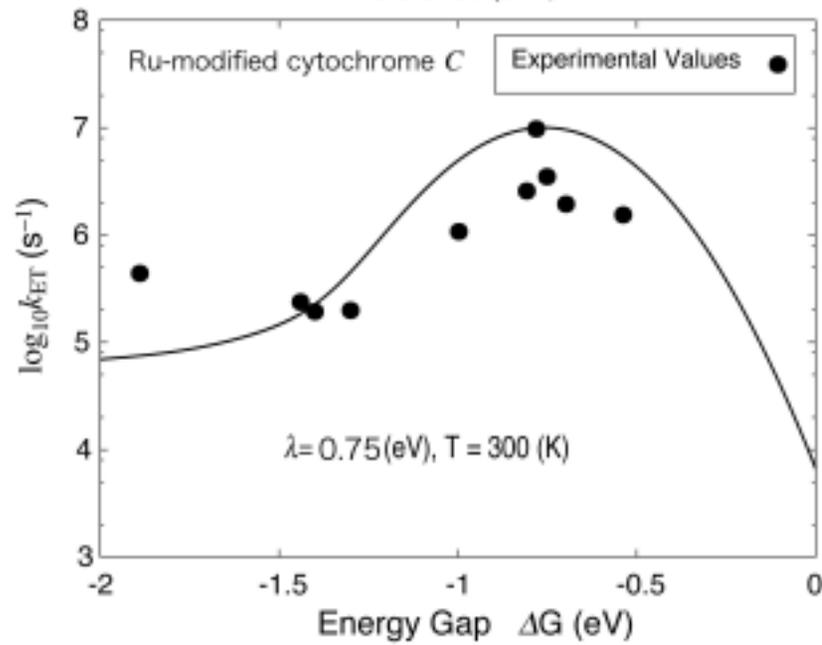
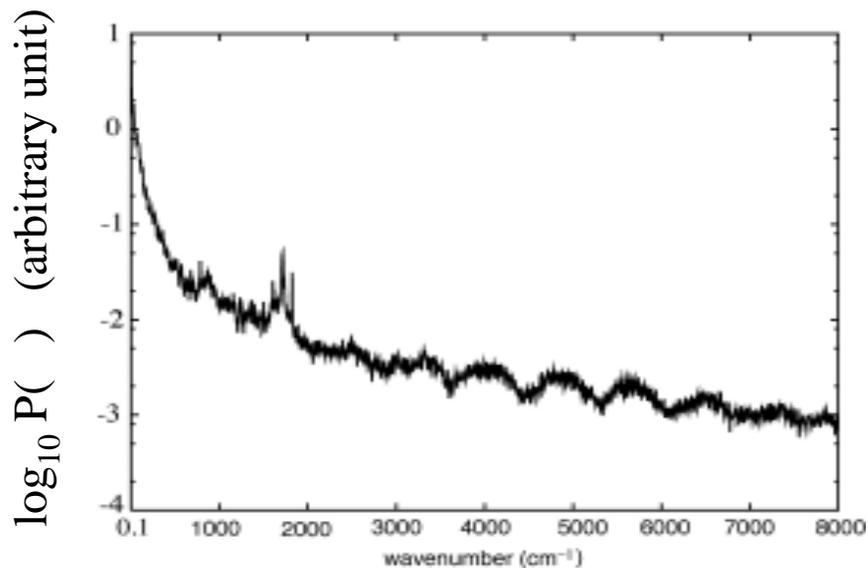
Experimental data by Mines *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118)

我々の結果

Medvedev らの結果



我々の結果



# Conclusion

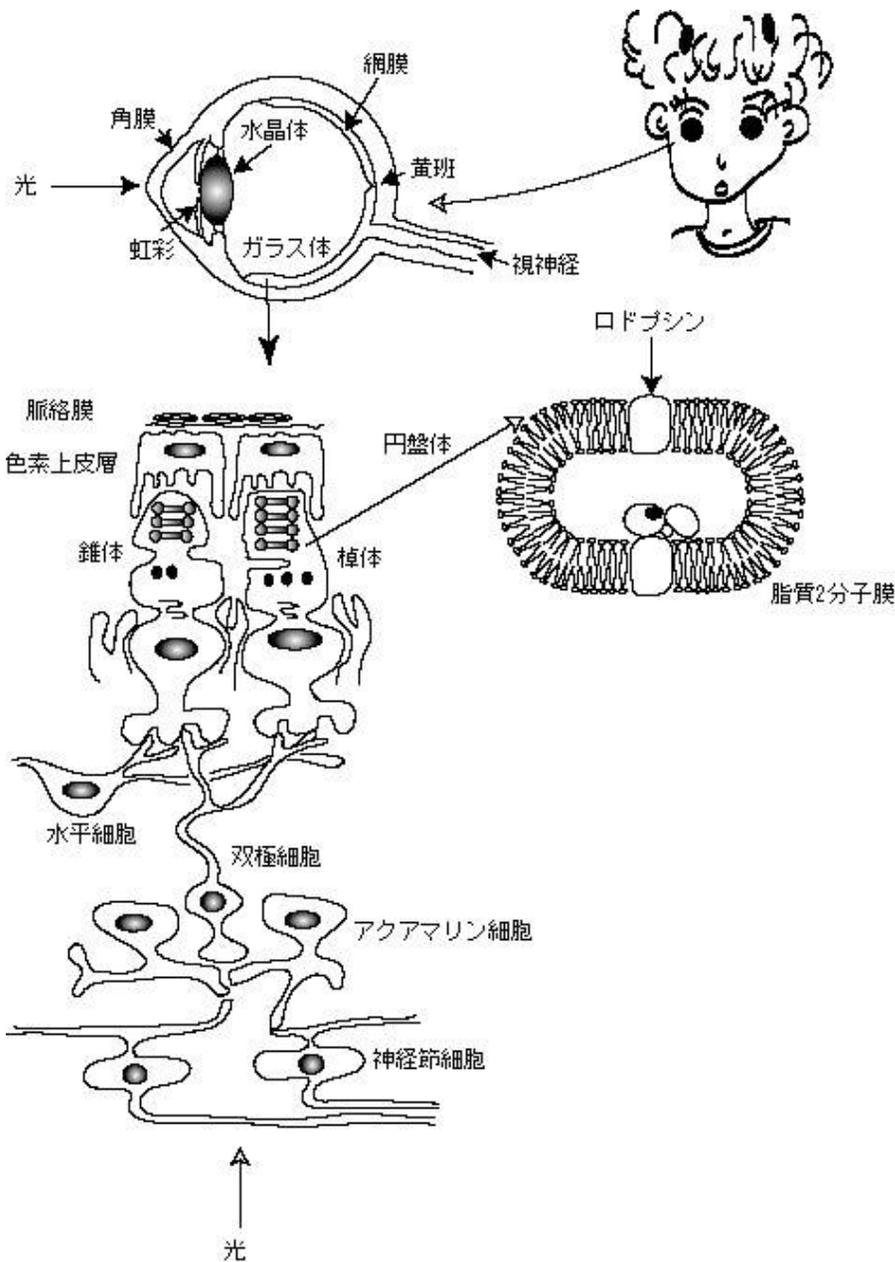
- $T_{DA}$ の超高速揺らぎが反応速度に与える影響

- ◆ 正常領域 ( $- G <$ ) では、Marcusの式とほぼ一致する。

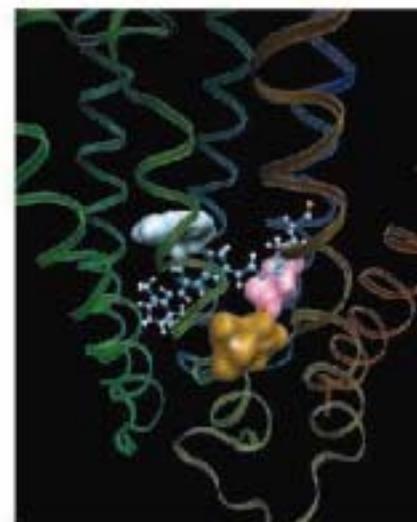
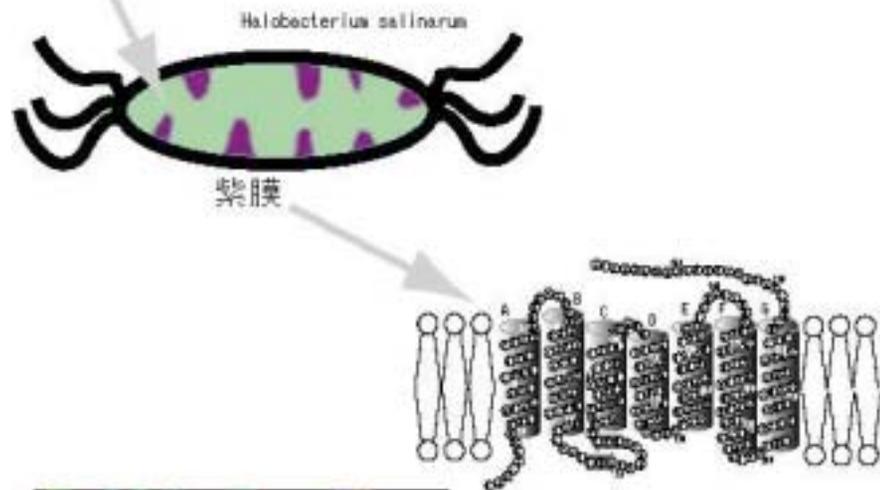
- ◆ 逆転領域 ( $- G >$ ) ではMarcus のエネルギーギャップ則よりはるかに緩やかな減衰を示す。

- その影響の物理的意味

- ◆ 逆転領域では、蛋白質中トンネル遷移する電子が、系のフォノン場に対して振動エネルギーを放出し、Inelastic tunneling を実現させている。



電顕 (<http://science.nsf.gov/newhome/headlines/lms/ovensl%20skt.htm>)

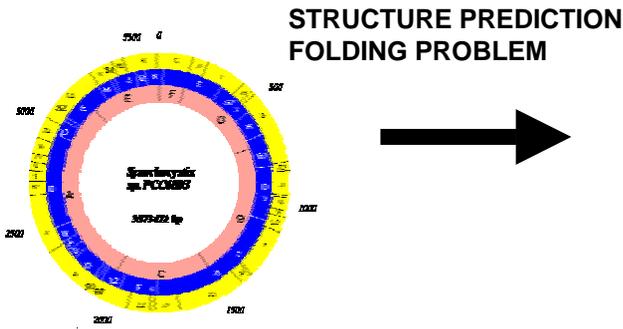


ブルーボックス「新生物物理の最前線」より

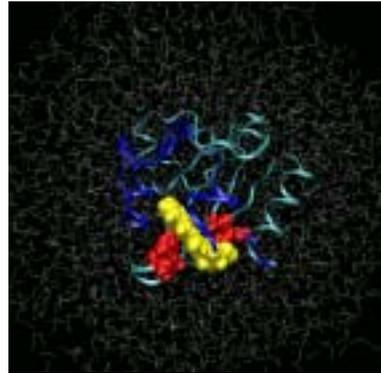


untitled1.mpg

# GENOME



# STRUCTURAL BIOLOGY



## PHYSICAL DESCRIPTION

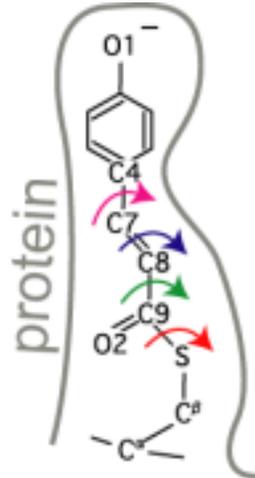
## CHEMICAL DESCRIPTION

## BIOLOGICAL DESCRIPTION

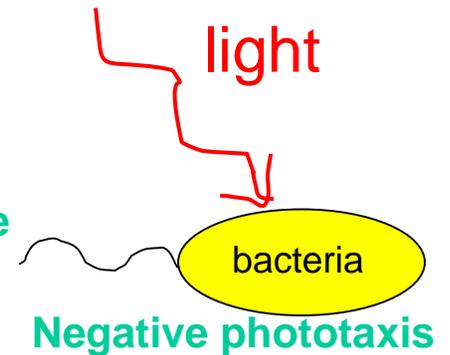
$$F = - \left( \frac{dV}{dx} \right)$$

F: generalized force  
 V: potential energy  
 x: reaction coordinate

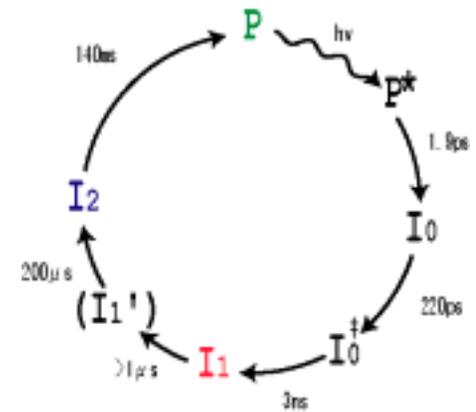
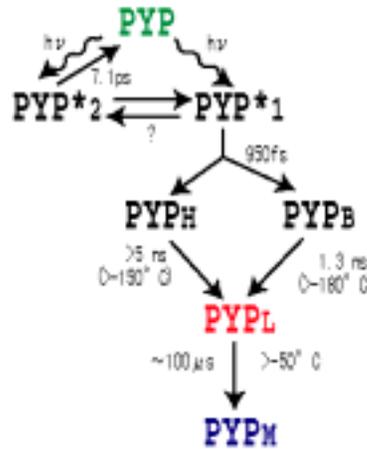
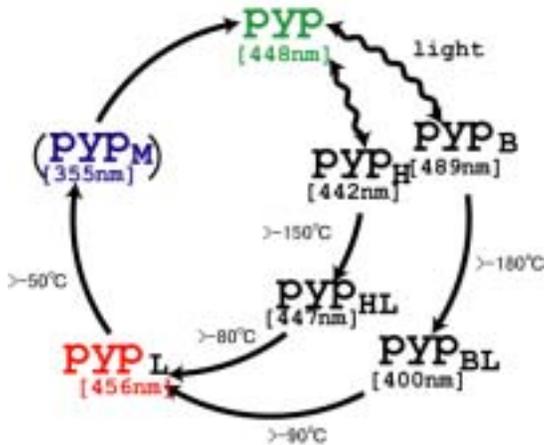
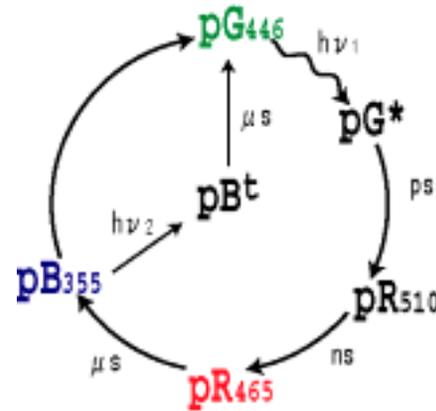
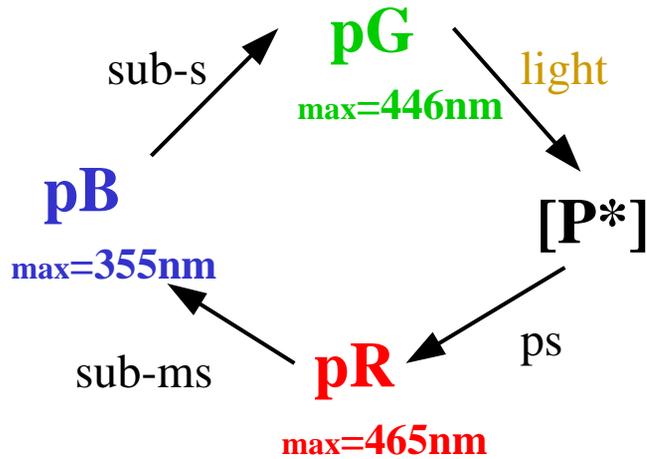
### Photoisomerization



Reaction coordinate



# Photocycle of PYP

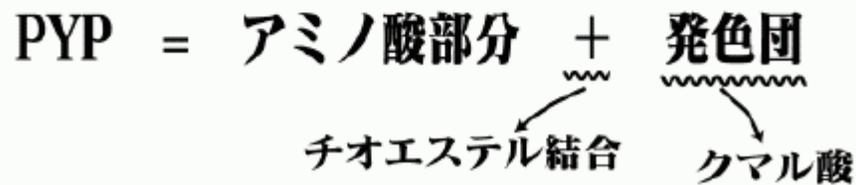
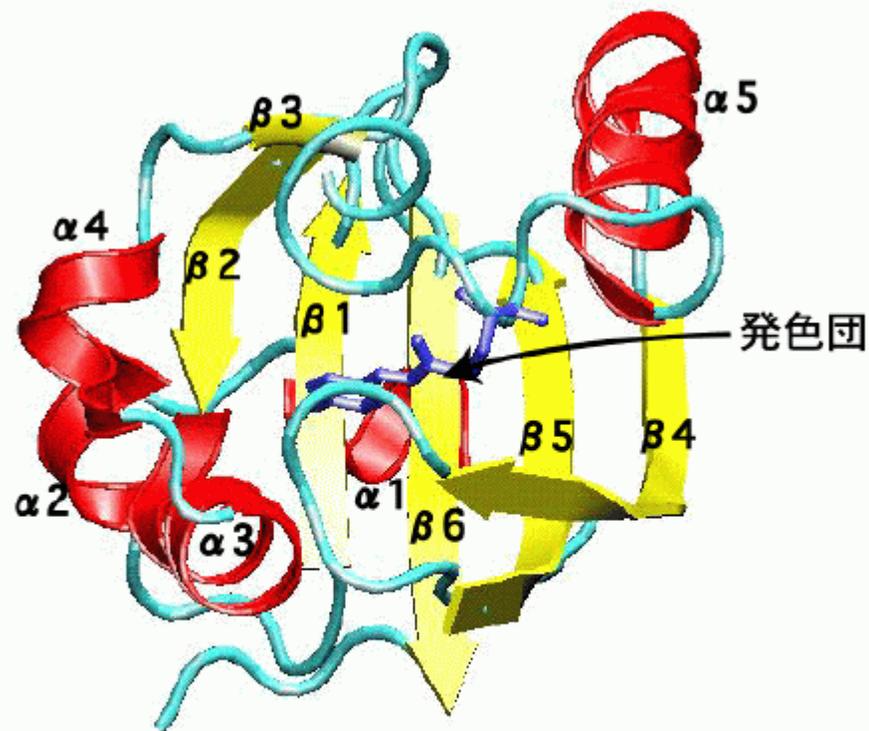


Kataoka et al.  
low temp. (1995)

Kataoka et al. room  
temp. (2001)

Tollin et al. (2001)

# PYP立体構造 (pG)

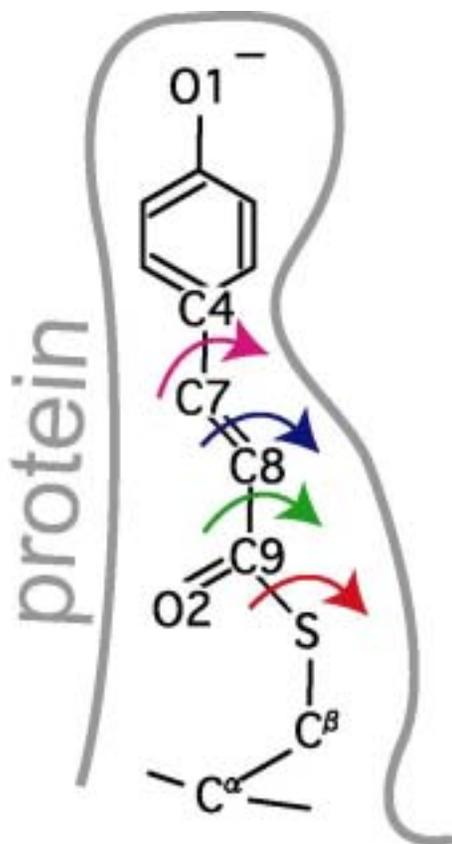


αヘリックス ... 5本  
βシート ... 6本

by X線結晶解析

## FIGURE 2. CHROMOPHORE

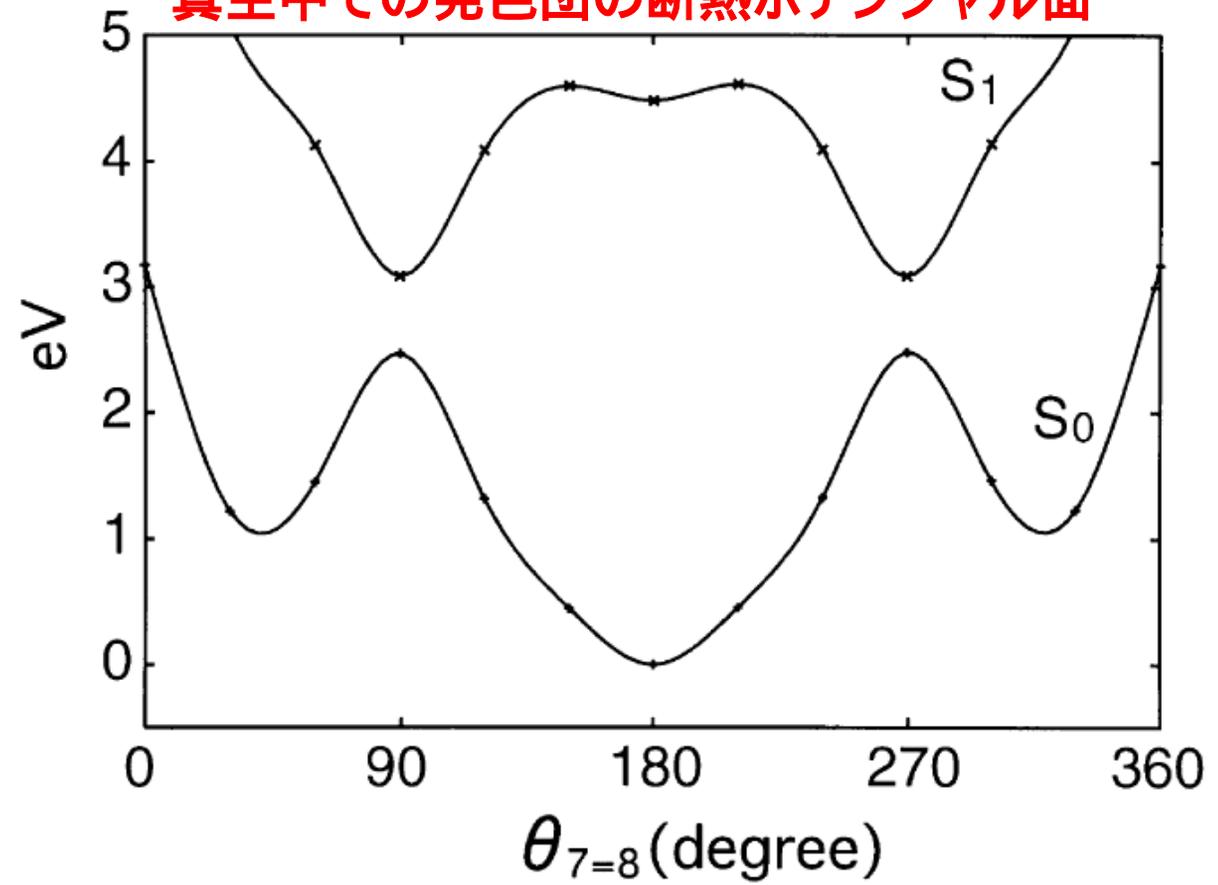
Structure of the *p*-coumaric acid chromophore. The *trans-cis* photoisomerization takes place at the C7=C8 double bond (indicated in blue).



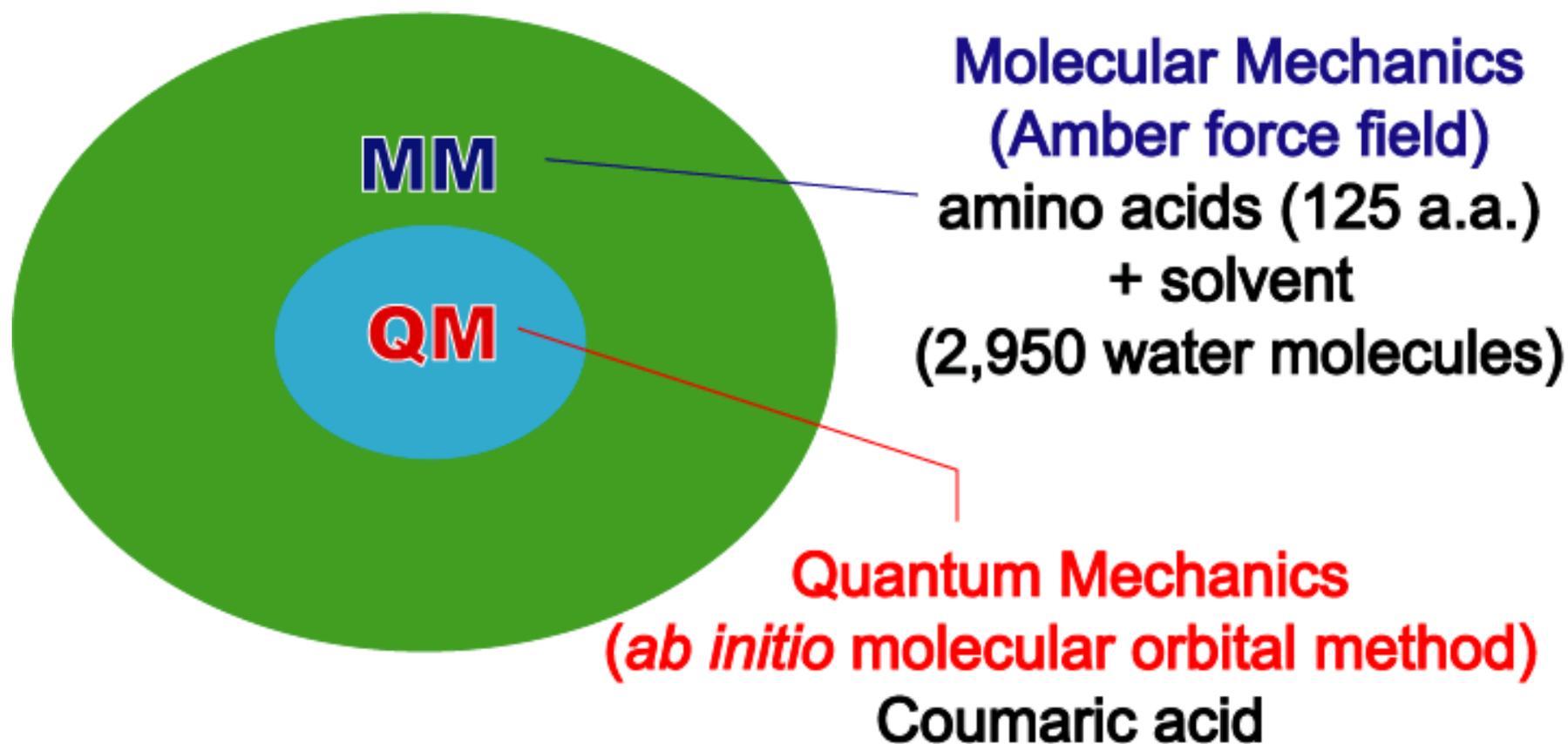
## EXCITED STATE

The excited state of the chromophore was calculated by sa-CASSCF method using 6-31G basis set.

真空中での発色団の断熱ポテンシャル面



# ***Ab initio* QM/MM method**



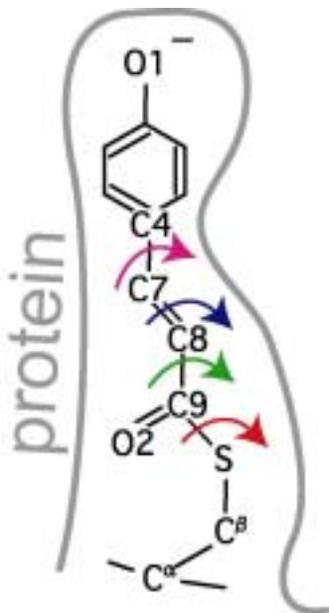
## FORCE

The force promoting the photoreaction,  $F$ , is derived from the gradient of the potential energy,  $V$ , with respect to the reaction coordinate,  $\theta$ , which is the torsion angle at the C7=C8 bond.

$$F = - \left( \frac{V}{\theta} \right)$$

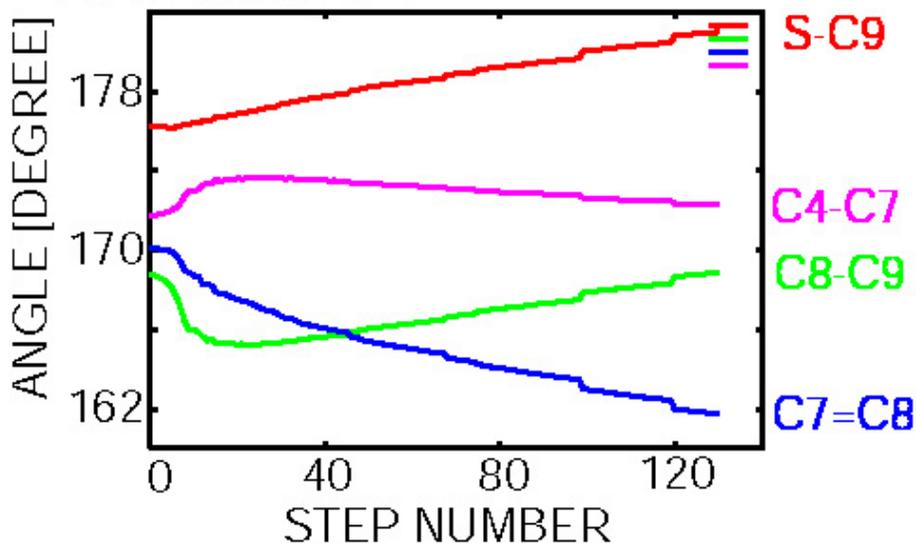
## GRADIENT

The gradient of the potential energy was calculated by ss-CASSCF method.

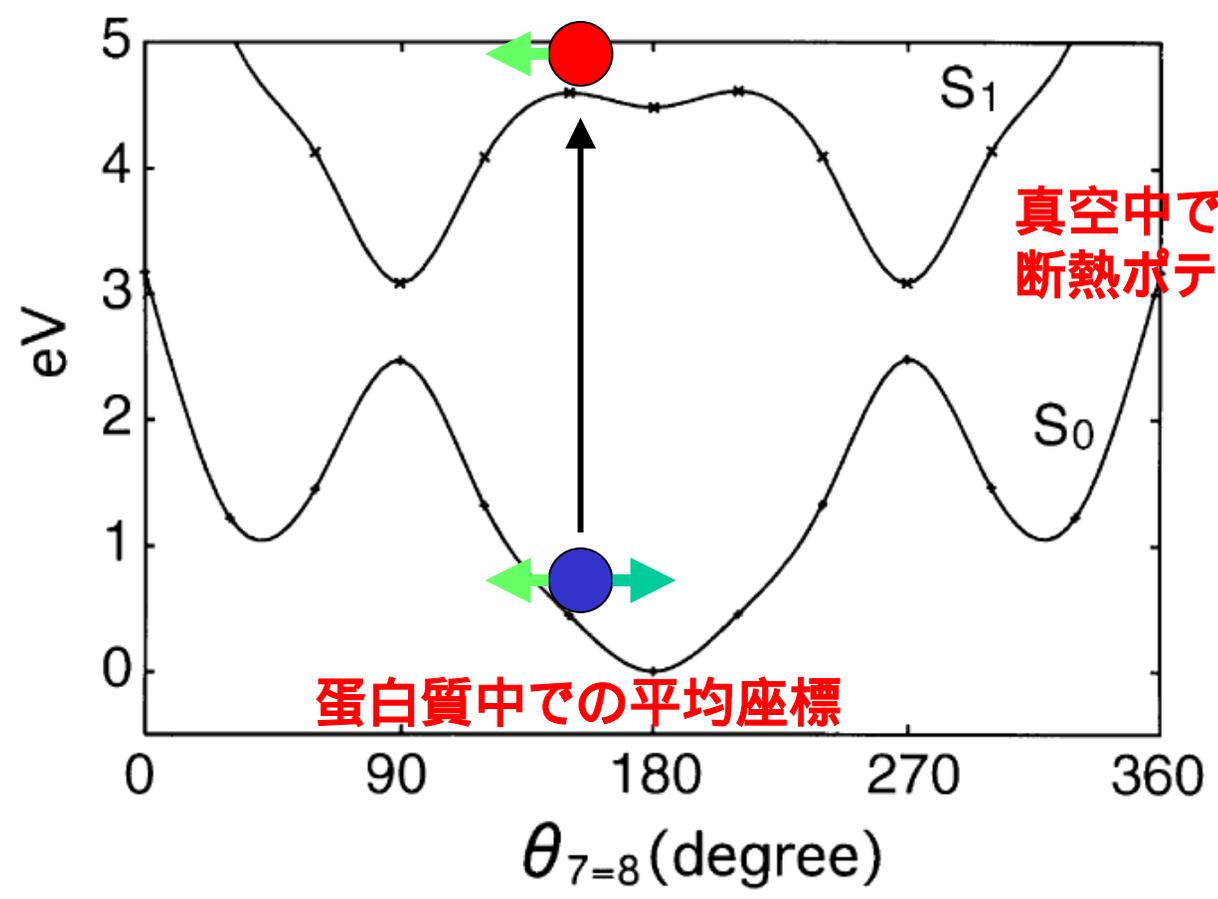


GRADIENT, ( - V / ) [kcal/mol · radian]			
bond	internal	interaction	total
C4 - C7	0.83	1.23	2.06
C7 = C8	-1.05	9.69	8.64
C8 - C9	-5.19	4.74	-0.45
S - C9	1.15	-1.14	0.01

RELAXATION OF TORSION ANGLE  
ON S1 SURFACE



蛋白質中で発色団をねじる力

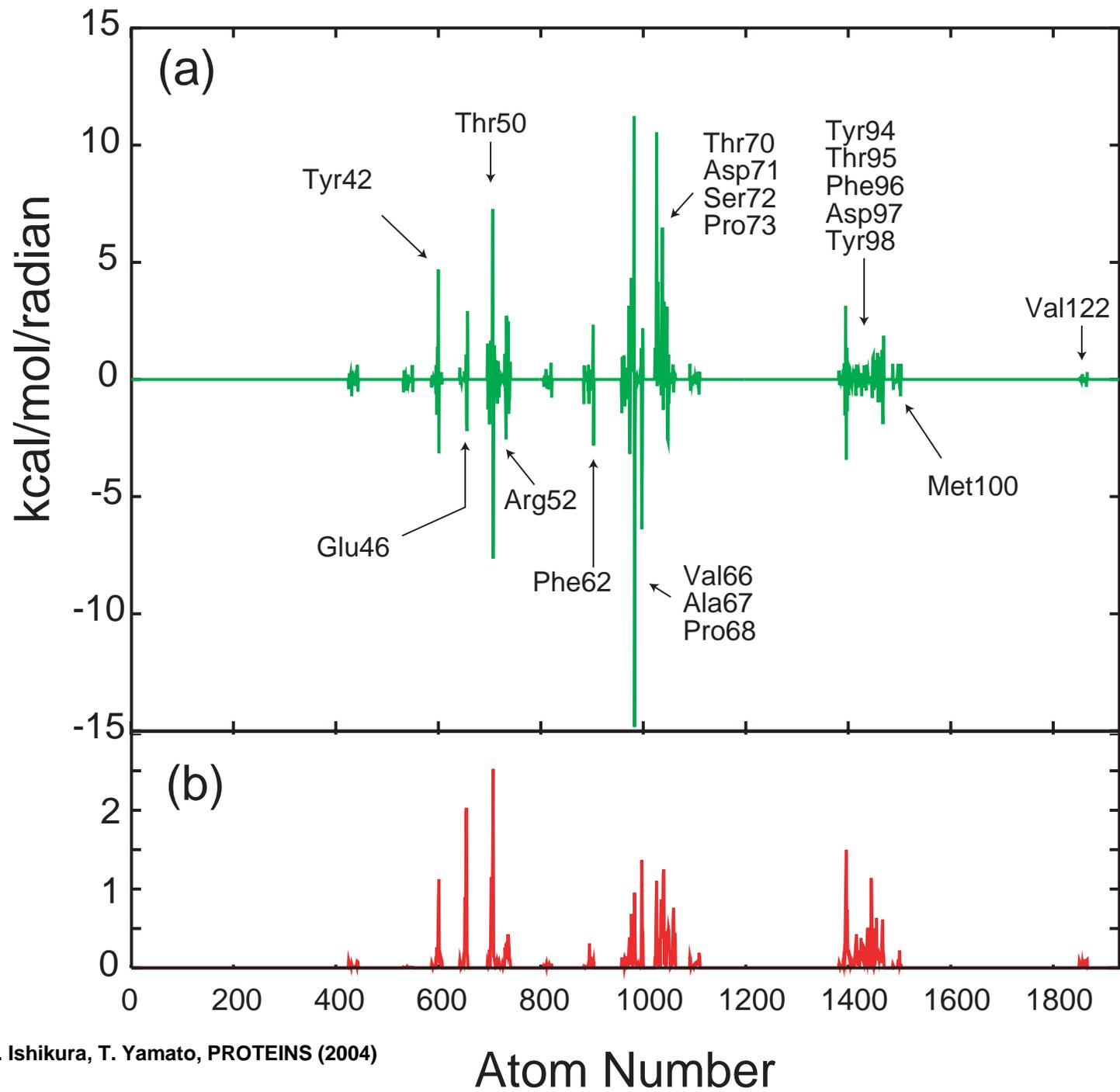


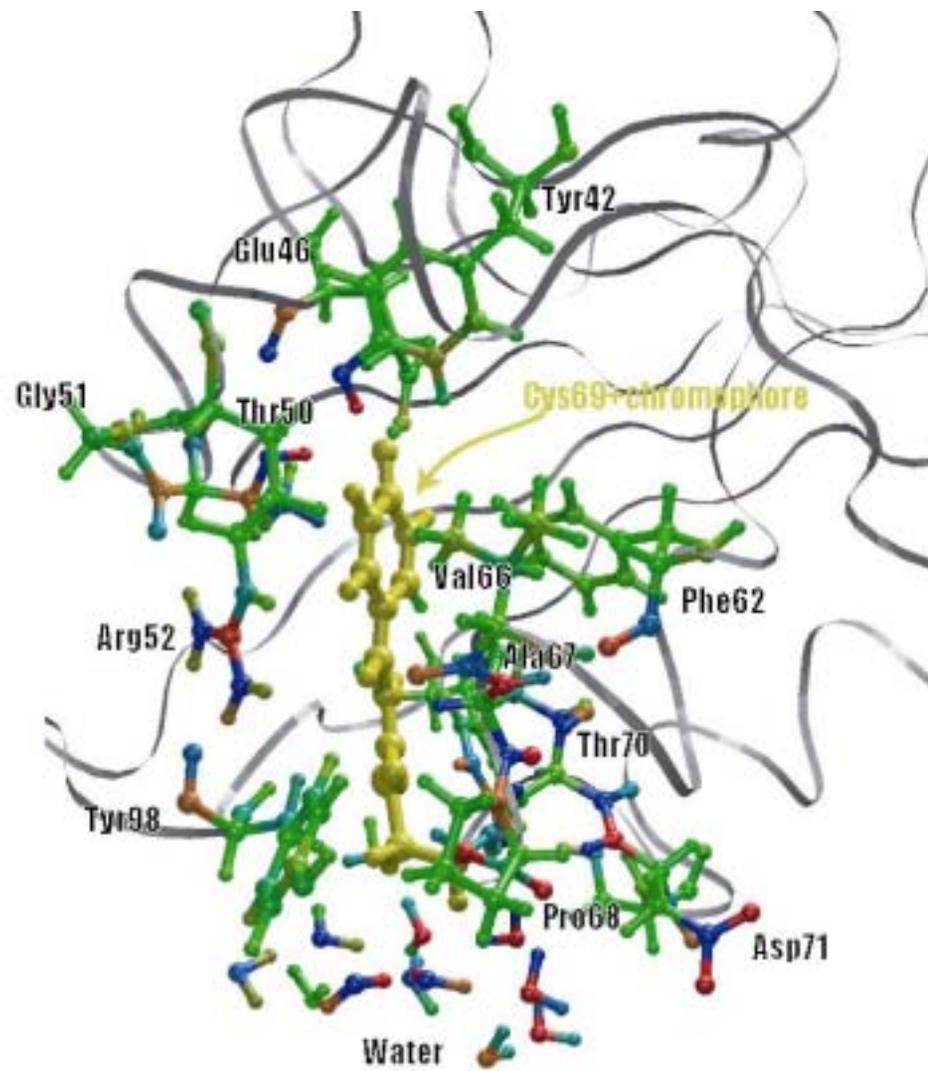
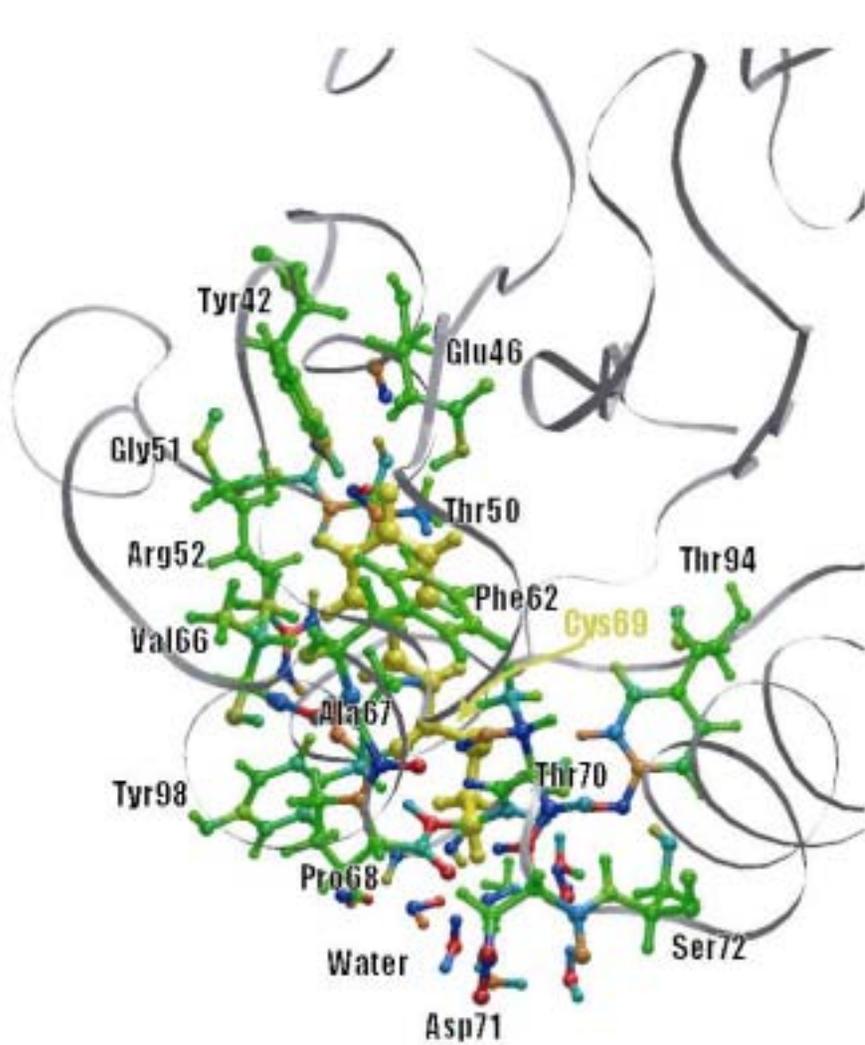
真空中での発色団の  
断熱ポテンシャル面

蛋白質中での平均座標

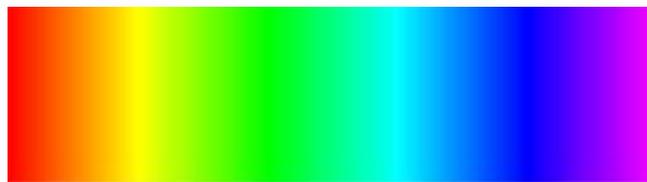
[Hartree/radian]

ATOM	696	N	THR	50	-5.708	-11.019	-4.472	0.00273
ATOM	697	H	THR	50	-4.703	-11.147	-4.390	-0.00220
ATOM	698	CA	THR	50	-6.184	-10.068	-5.505	0.00022
ATOM	699	HA	THR	50	-7.207	-9.779	-5.278	-0.00055
ATOM	700	CB	THR	50	-5.347	-8.790	-5.457	-0.00372
ATOM	701	HB	THR	50	-5.729	-8.072	-6.183	-0.00004
ATOM	702	CG2	THR	50	-5.406	-8.162	-4.066	0.00363
ATOM	703	HG21	THR	50	-4.747	-8.686	-3.375	-0.00095
ATOM	704	HG22	THR	50	-5.116	-7.120	-4.122	0.00387
ATOM	705	HG23	THR	50	-6.428	-8.197	-3.694	-0.00048
ATOM	706	OG1	THR	50	-4.015	-9.114	-5.766	0.01791
ATOM	707	HG1	THR	50	-3.446	-8.499	-5.285	-0.01881
ATOM	708	C	THR	50	-6.218	-10.581	-6.948	-0.00325
ATOM	709	O	THR	50	-6.707	-9.876	-7.838	0.00275
ATOM	710	N	GLY	51	-5.709	-11.786	-7.204	0.00192
ATOM	711	H	GLY	51	-5.309	-12.301	-6.424	-0.00130

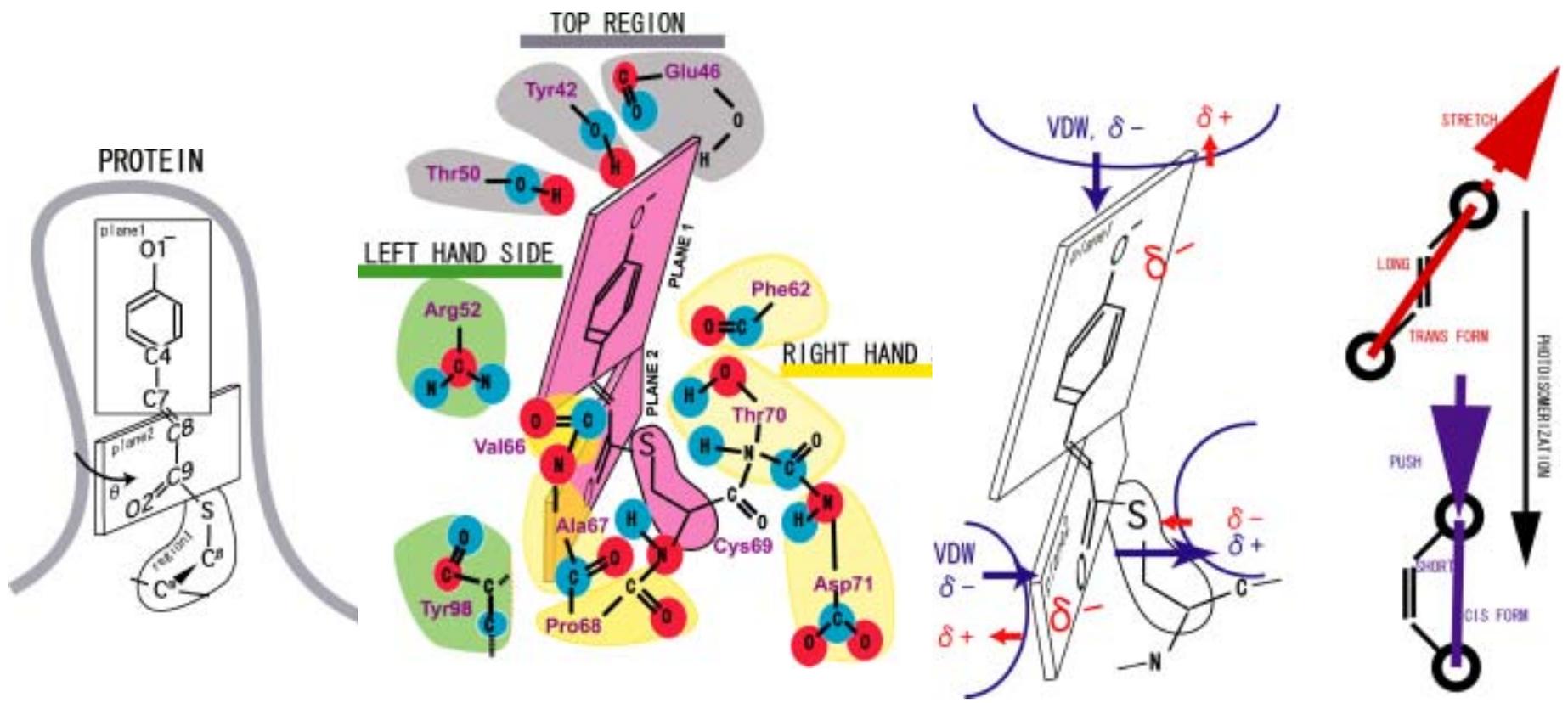




**NEGATIVE**



**POSITIVE**



# まとめ

- 低次元の遺伝情報から高次ゲノム情報を予測するための戦略づくり。
- 生物情報を理解する理論体系の構築と発展。
- 構造から機能を予測するための「ケーススタディ的でない」手法の開発。
- Time, Size, Accuracyへのチャレンジ。