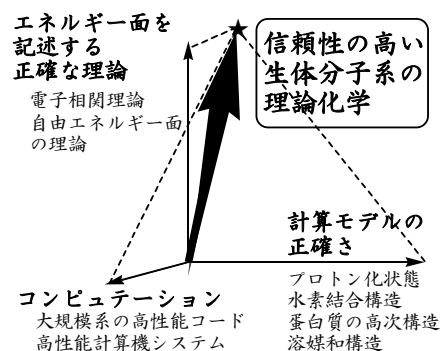


ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	1. 理論化学
中項目	1-1. 電子状態
小項目	1-1-14. バイオ

概要（200字以内）

理論・計算化学及び計算機の進歩によりタンパク質の化学について原子・分子レベルでの研究が進み、構造と機能の関係が電子構造・エネルギー面の観点で解明され始めた。他方で、熱揺らぎ・動力学と機能の関わりについては未解明な点が多い。電子理論・計算モデルの信頼性無くして、この分野の発展は困難である。将来的に重要な到達点としてはタンパク質の協同現象の解明、新規機能性タンパク質の分子設計と機能予測が挙げられる。



現状と最前線

生体分子系における中心的な研究分野としてタンパク質の分子科学が挙げられる。生命現象と深く関わるので理・工・医・農・薬学などほぼ全ての自然科学の研究対象であり、理論・計算化学による貢献が期待されている。

タンパク質の機能はその構造と強い相関がある。理論・計算化学に期待される成果として、タンパク質の分子構造や活性中心の電子構造を解明し、信頼性の高いメカニズムを提出することである。今日までに立体効果、静電場、水素結合場、動力学などの構造的因子と触媒メカニズムなどの機能との相関が次第に解明されてきた。

理論・計算化学分野における研究成果を大別する。

(i)電子状態理論による酵素反応などのポテンシャル面に関する研究：単一のタンパク質における酵素触媒反応について、電子相関理論や密度汎関数法を用いてポテンシャル面が研究された。ヘムによる酸素吸着、プロテアーゼなどの加水分解など生化学的に重要な多くの触媒反応機構が明らかになり、レチナールや GFP などの光機能性タンパク質における光化学の初期過程について励起状態理論によりポテンシャル面や動力学についての研究がなされた。昨今の理論・計算化学計算では光機能性蛋白質の励起・発光エネルギーを誤差 0.1 eV (2.3 kcal/mol) 未満で再現することが可能である(図2)。他方でタンパク質の全電子計算の試みもなされた。

(ii)古典的分子動力学計算によりタンパク質の熱揺らぎ・動力学に関する研究：数十万原子

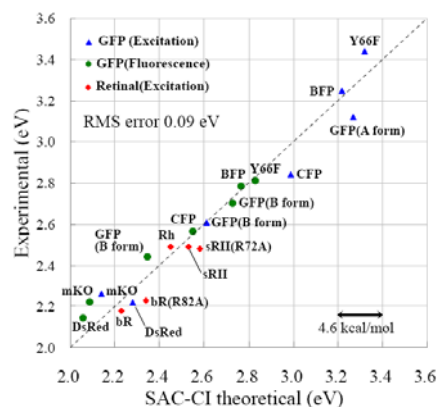


図2 定量性のある現代の電子状態理論(SAC-CI法)により行われた光機能性蛋白質の励起・発光エネルギーを実験値と比較したもの。

を含む古典力学計算により自由エネルギーを計算し、熱揺らぎや動力学（動的な構造論）と機能発現の関連性について研究がなされた。

(iii)QM/MM法（量子/古典力学ハイブリッド）によるアプローチ：触媒反応の活性中心などを量子力学により、その他のタンパク質を古典力学により扱い、構造論や反応論においてタンパク質の効果を露に含めた計算が行われている。

(iv)自由エネルギー面の概念：ポテンシャルエネルギー面の概念にタンパク質の構造緩和・熱揺らぎを考慮した自由エネルギー面の概念が導入され、反応論に関する議論がされ始めた。

次に現状において解決すべき問題点について述べる。生体分子系の理論・計算化学において電子状態理論によるポテンシャル面の記述が最も重要である。従って、精度が保障されている電子相関理論を比較的大規模な系においても応用すべきである。近年、密度汎関数法による励起状態の計算がしばしば報告されているが、精度の確認ができない未知の分子系を計算対象にはできない。他方で標準的理論であるとされるCCSD(T)レベルでの計算は十数原子以上には適用不可能であり、SAC-CIでも50原子程度の一点計算がルーチンとしての上限である。特に、結合の生成・解離など擬縮退系の理論に至ってはCASSCFが依然として標準的に用いられているが、活性軌道数の制約により計算精度が犠牲になっている例が散見される。

将来予測と方向性

・5年後までに解決・実現が望まれる課題

(1)数百原子系に適用可能な信頼できる電子相関理論とそのプログラムの完成・公開：タンパク質中の反応中心を取り巻くアミノ酸残基を全て含めた系のポテンシャル面が正しく計算できる理論とプログラム

(2)理論化学発の新規人工酵素の実現：酵素の触媒機構に関する理論的な解析に基礎付けされた新しい人工酵素の提案と実現。真に対等な実験サイドとの共同研究の実現（右図）。

(3)エネルギー生産系のメカニズムの解明：膜タンパク質における電子・プロトン・イオンの膜貫通輸送過程について、外部ポテンシャルに逆らう物質輸送のメカニズムの解明。

・10年後までに解決・実現が望まれる課題

(4)複数のタンパク質による協同効果（アロステリック効果）の解明：ヘモグロビンの酸素吸着などにみられるタンパク質間の協同現象の解明。

(5)理論化学的手法によるタンパク質の構造予測：化学理論、インフォマティクス理論を組み合わせて、機能についての予測が可能な精度でタンパク質の折りたたみ構造を計算する。

キーワード

電子状態理論・ポテンシャルエネルギー面・自由エネルギー面・タンパク質の構造と機能・タンパク質の分子設計

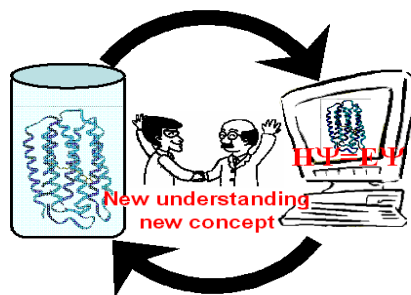


図3 生体分子科学分野における理論と実験の真に有意義な共同研究。