

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 量子構造生物学におけるプロトン：相乗的効果と構造

2. 個人研究者名

渡邊 千鶴（理化学研究所生命機能科学研究センター 研究員）

3. 事後評価結果

本研究では、中性子線結晶構造解析で得られた3次元構造データを基に、量子化学計算を相乗的に融合発展させることで、生命現象をつかさどるタンパク質活性中心における水素原子（プロトン）の振る舞いを「量子構造生物学」から解明することを目指した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

- ・中性子線結晶構造解析で観測された、古典力学では説明できない位置に存在するプロトン構造。
- ・プロトン構造や荷電状態の異なる分子構造に対し、量子化学計算による評価手法を検討。

[達成状況とインパクト]

渡邊研究者は、中性子線結晶構造解析から得られた古典力学では説明できないプロトン構造について、量子化学計算に基づく総エネルギー・電子密度・構造揺らぎの観点から解析を進めた。それらの結果、熱力学的平均座標や動的効果において、量子化学計算は中性子線結晶構造解析の結果に近い座標として解析できることを示唆するに至っている。具体的には、創薬ターゲットタンパク質として知られている Human MutT Homolog (MTH1) について、そのリガンドポケットの二つのアスパラギン酸とその基質分子に着目したプロトン化状態の解析を行った。リファレンス分子を導入したホモデスミック反応による構造安定性を評価するアプローチなども取り入れ、従来の構造解析で示唆されていたプロトン化状態が妥当であることを実証している。一方で、HIV-1 プロテアーゼ活性ポケットの二つのアスパラギン酸の水素原子に着目したプロトンの安定構造の探索においては、従来得られている中性子線結晶構造解析の結果とは異なる位置でプロトンが最安定構造をとることを見いだした。これについて渡邊研究者は、絶対零度の真空計算からはエネルギーポテンシャル障壁を超えることは困難と考え、当初計画になかった構造揺らぎを考慮したプロトン座標の解析を進め、中性子線結晶構造解析で観測されているプロトン構造の揺らぎを示唆する結果を得ている。さらに、FMO 電子密度解析とその平均電子密度についても解析を進め、また、さきがけ成果を公開可能な FMO データベース (<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>) の構築と公開にも貢献した。プロトンに関する成果については現時点で今一つ詰め切れていないようにも思われるが、従来の中性子線結晶構造がエネルギー的に最安定構造と準安定構造の間にあることを明らかにするなど、当初の目的を達成していると評価できる。薬剤や抗体設計の観点からは、麻疹ウイルスやコロナウイルスなど、荷電アミノ酸残基の多いことからプロトン化状態を予測することが困難なタンパク質-タンパク質間相互作用を予測する手法の開発も進めている。研究状況の変化に対応して様々な問題に真摯に取り組んでおり、成果発表も着実に進んでいることは評価できる。なお、所属機関のパーマネントポストへの就任が決まったことも喜ばしい。

本研究からどのような生命現象の量子現象にアプローチできる手法もしくは理論につながるかの方向性について、渡邊研究者は、生体内で繰り返されるリガンド結合や酵素触媒反応を正確に理解する上で、プロトンの位置情報を含めた精密な分子挙動を明らかにすることを挙げている。量子化学計算に基づく熱力学期待値などから中性子線結晶構造に近い座標情報を量子化学計算から取得することは重要である。しかし、既存の実験結果を超えたより長期で大きなビジョンへの展開にも期待したい。