



業績紹介：水溶媒中で自己集合したナノキューブに対する分子動力学シミュレーションおよび主成分解析

"Molecular Dynamics and Principal Component Analysis for a Self-assembled Nanocube in Aqueous Solution"

Takako Mashiko, Kenta Yamada, Tatsuo Kojima,
Shuichi Hiraoka, Umpei Nagashima, and Masanori Tachikawa
Chem. Lett. **43**, 366-368 (2014) DOI: [10.1246/cl.130928](https://doi.org/10.1246/cl.130928)

立川仁典

(横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科

・A01 公募研究代表者)

平岡秀一

(東京大学大学院 総合文化研究科

・A02 計画研究代表者)



生命現象の理解には、分子が自発的に集まる自己集合に関する理解が不可欠である。立川グループおよび平岡グループでは、実験および計算機シミュレーションを駆使し、自己集合機構を分子論的に解明することを目的としている。これまでに平岡グループでは図1に示すヘキサフェニルベンゼン骨格に3つの3-ピリジル基と3つのメチル基を持つ歯車状両親媒性分子 **1** が25%含水メタノール混合溶媒中で自己集合体 **1₆**(ナノキューブ)を形成することを見出している[1]。一方、分子 **1** のメチル基を水素の置き換えた分子 **2** では、同様の溶媒中で自己集合化しないことも報告している。このように、置換基のわずかな違いで自己集合の有無が制御されているわけだが、その機構に関しては十分に理解されていない。

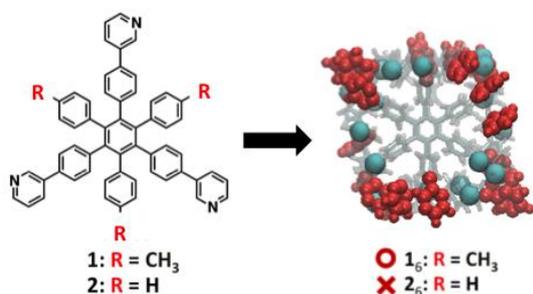


図1：ナノキューブ (1: R = CH₃, 2: R = H) の形成。

そこで本研究においては、分子動力学(MD)シミュレーションおよび主成分解析により、図1に示す歯車状両親媒性分子 **1** および **2** から形成されるナノキューブの安定性を議論した。ナノキューブに関しては Generalized Amber Force Field (GAFF) 力場、水溶媒には SPC/E 力場を、電荷は HF/6-31G(d)計算による静電

ポテンシャルに基づいた Restrained Electrostatic Potential 電荷を使用し、周囲に水溶媒分子を配置した。周期境界条件のもと 300 K における MD 計算を実行した。溶媒分子の効果や置換基の違いを議論するために、主成分解析も行った。

水溶媒中における **1₆** および **2₆** に対する主成分解析の最低固有値の揺らぎ(固有ベクトル)を図2に示す。最低固有値に着目することにより、MDシミュレーションにおける最も支配的な揺らぎを理解することができる。図2より、**1₆**における3-ピリジル基の三重スタッキングとメチル基の揺らぎよりも、**2₆**における三重スタッキングと水素原子の揺らぎの方が大きいことが明らかとなった。これは、**1₆**における分子間のメチル基間の噛み合いが **2₆**における水素原子間の噛み合いよりも強いためであると考えられる。

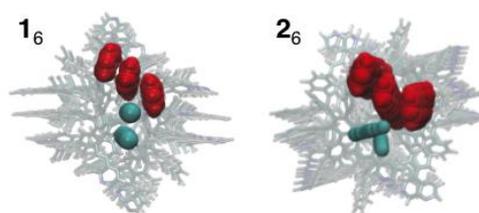


図2：**1₆**と**2₆**に対する主成分解析で得られた最も振動数の低いモード。赤で示したものが3-ピリジル基、シアンで示したものが**1₆**ではメチル基、**2₆**では水素原子である。

以上の結果から、置換基間の噛み合いが3-ピリジル基の三重スタッキングにも影響を及ぼし、**2₆**では**1₆**に比べて揺らぎが大きくなることが明らかとなった。現在、実験と同一条件である25%含水メタノール溶媒中におけるシミュレーションを進行中である。なお、本研究は立川グループによって主導的に行われた研究成果である。

References:

- [1] S. Hiraoka, K. Harano, M. Shiro, M. Shionoya, J. Am. Chem. Soc., 2008, **130** (44), 14368-14369.
- [2] J. Koseki, Y. Kita, S. Hiraoka, U. Nagashima, M. Tachikawa, Theor. Chem. Acc., 2011, **130**, 1055-1059.



業績紹介：人工蛍光蛋白質で生じる分子内励起状態プロトン移動

"Excited-State Proton Transfer in Fluorescent Photoactive Yellow Protein
Containing 7-Hydroxycoumarin"

Dian Novitasari, Hironari Kamikubo, Yoichi Yamazaki, Mariko Yamaguchi, and Mikio Kataoka

Advanced Materials Research **896**, 85-88 (2014) DOI:10.4028/www.scientific.net/AMR.896.85

上久保裕生

(奈良先端科学技術大学院大学

物質創成科学研究科

・A01 計画研究代表者)



情報伝達カスケードに関わる蛋白質群は、常時、集合離散を繰り返し、この集合離散こそが情報伝達の素過程であるといえる。我々は、光情報伝達系に関わる蛋白質群として、紅色光合成細菌由来の Photoactive Yellow Protein (PYP) とその相互作用蛋白質で生じる集合離散現象の解析を進めている。この集合離散の制御には高次構造転移が関与しており、この構造転移には分子内プロトン移動が重要な役割を担っていることを明らかにしてきた。本研究では、PYP が高次構造転移に利用するプロトン移動反応を蛋白質工学的に応用することで、人工蛍光性蛋白質の開発を試みた。

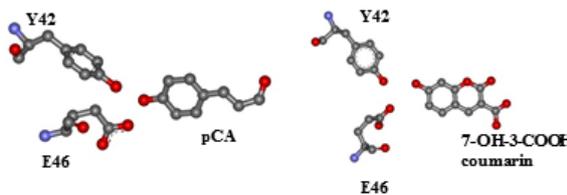


図 1: PYP の発色団近傍の構造 (左)。trans-lock 体の発色団を導入した際の構造 (右)。

図 1 左に PYP の発色団近傍 (pCA) の構造を示している。天然では pCA と E46 の間の水素結合でプロトン移動が生じ、それが高次構造転移を誘導する。一方で、代表的な蛍光蛋白質 GFP、非常に大きなストークスシフトことが知られており、このストークスシフトには励起状態で生じる蛋白質内プロトン移動反応が関与することが示唆されている。ストークスシフトによって、吸収波長と蛍光波長が大きく異なる蛍光性蛋白質はバイオテクノロジー分野での利用価値が高く、様々な蛋白質工学的応用が報告されている。天然の

PYP では異性化反応が高効率で生じるため、ほとんど蛍光は観測されない。我々は、trans 型に Lock した発色団に置換し、水素結合ネットワークを保持した PYP (図 1 右) を作製することによって励起状態プロトン移動を伴う蛍光発光が再現できると考え検証した。

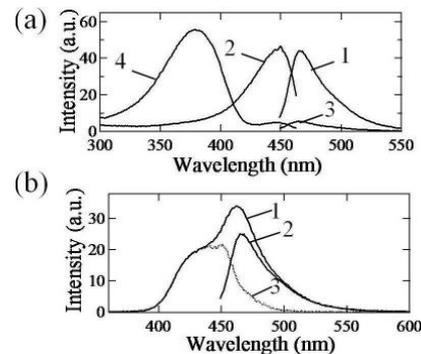


図 2: trans-lock 型発色団を導入した PYP の蛍光特性

図 2(a)は、発色団が脱プロトン化した PYP とプロトン化した PYP の 444nm 励起の蛍光スペクトル (1 および 3) と 468nm でモニターした励起スペクトル (2 および 4) を示している。励起スペクトル 4 から、短波長領域 (350nm) に吸収体を有しているにもかかわらず、468nm 領域に非常に強い発光を示すことがわかる。発色団がプロトン化した PYP の 350nm 励起の蛍光スペクトル 1 と基底状態で脱プロトン化した PYP の蛍光スペクトル 2 を比較したところ、その極大波長はよく一致しており、励起状態でプロトンの解離反応、すなわち、励起状態プロトン移動反応由来のストークスシフトが生じていることが明らかとなった。本研究を通じ、GFP に匹敵するストークスシフトを示す蛍光性蛋白質の開発に成功したと同時に、蛋白質分子内の水素結合ネットワークの励起状態プロトン移動反応への関与を示す知見が得られた。



業績紹介：配位結合を活用した $M_{12}L_{24}$ 球状錯体の自己組織化：自己組織化過程において捕捉された中間構造

“Coordination-Directed Self-Assembly of $M_{12}L_{24}$ Nanocage: Effects of Kinetic Trapping on the Assembly Process”

Makoto Yoneya, Seiji Tsuzuki, Tomohiko Yamaguchi, Sota Sato, and Makoto Fujita

ACS Nano, 8, 1290–1296 (2014) DOI: 10.1021/nn404595j

佐藤宗太

(東北大学 原子分子材料科学
高等研究機構 (WPI-AIMR))

・ A02 計画研究代表者)



自然界にみいだされる、ウイルスの球殻構造などの自己組織化に触発されて、合成化学の分野でも、巨大かつ構造が厳密に定まった分子を多成分からなる自己組織化によって合成しようとする試みがなされてきている。我々の研究グループでは、遷移金属イオンと有機分子との間に形成される配位結合を使った自己組織化を先駆的に報告してきており、Pd(II)イオンなどの平面四配位性の遷移金属イオン(M: metal ion)と、配位サイトを二つ有する二座の有機配位子(L: ligand)とを出発物質として M_nL_{2n} 組成の錯体分子を自己組織化合成できることを示してきた。一例として、 $n = 12$ に相当する $M_{12}L_{24}$ 球状錯体は、配位子の構造に応じてその直径は 3 から 10 ナノメートルにも及び、厳密な構造をもつ合成分子の中では世界最大級に大きい。また、中空という特異な構造を有し、錯体内外の化学修飾も容易であるために、これまでに有機分子や生体分子の錯体内への包接や、錯体の無機基板への高密度接着など、さまざまな応用を示してきた。

今回、この $M_{12}L_{24}$ 球状錯体がどのように自己組織化するのか、その機構に興味をもち検討を行った。多成分の自己組織化においては、生成物に至る反応は平衡系であり、多段階かつ複数の経路が考えられる。また、中間体と生成物の構造には類似点が多いために、通常は分子構造を明瞭に解析できる分光学的な手法を用いても、中間体構造を明らかにすることは容易ではない。このような事情から、自己組織化の機構解明に迫った研究はごく限られている。理論化学によるアプローチ

は、目に見える形で自己組織化が進む様子を追跡できる魅力的な手法である。計算手法は数多くあるが、複雑かつ大きな分子システムの経時変化を予測するためには、分子動力学(MD)法が有効であることがわかった。計算を解析した結果、100 ns 以下の初期過程においては速やかに配位結合が生成することがわかり、その後、500 ns 程度のタイムスケールで、 $M_{12}L_{24}$ 球状錯体へと構造収束していくことがわかった(図1)。このような異なるタイムスケールで段階的に自己組織化が進行することは、実験的にもわかっており(*J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 6064)、MD法が錯体合成の反応系を正しく予測できていることがわかった。

さらに、中間体となる構造を詳細に解析したところ、 M_6L_{12} 、 M_8L_{16} 、および M_9L_{18} という M_nL_{2n} 組成の構造生成が予測されたことがわかった。これらの中間体においては、遷移金属イオンや配位子の配位サイトが全て使われて、結合の「手」が余っていない構造であり、それ故に無数といえるほど考える中間体構造の中から選択的に、これらの構造が生成すると考えられる。最近、実験的にもこれらの中間体の姿を捉えられてきており、理論と実験の両アプローチを併用することで、次第に自己組織化の動的な機構が明らかになりつつある。

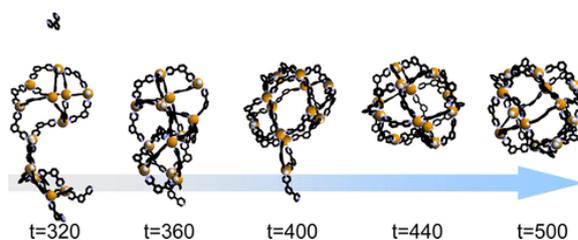


図1：36成分からなる球状錯体が自己組織化していく過程を、MD計算によって予測し、時間軸 t (ns) に沿って構造が収束していく様相が明らかになった。



国際会議開催報告

“IGER International Symposium on Science of Molecular Assembly and
Biomolecular Systems 2014”

Nagoya University, March 12-13, 2014

“Nagoya Symposium on Depletion Forces: Celebrating the
60th Anniversary of the Asakura-Oosawa Theory”

Nagoya University, March 14-15, 2014

岡本祐幸

(名古屋大学 大学院理学研究科
・ A03 計画研究代表者)



3月12, 13日に名古屋大学坂田・平田ホールで”IGER International Symposium on Science of Molecular Assembly and Biomolecular Systems 2014”、そして3月14, 15日に名古屋大学野依記念学术交流館と坂田・平田ホールで“Nagoya Symposium on Depletion Forces: Celebrating the 60th Anniversary of the Asakura-Oosawa Theory”を続けて開催しました。(以下前者をIGER2014、後者をA060と略称することになります。)

IGER2014は本科研費と名大の博士課程教育リーディングプログラム「グリーン自然科学国際教育研究プログラム」との共催でした。

招待講演者は、Bernard BROOKS (NIH, USA)、石田憲二(京都大学)、賀川史敬(理研)、Werner KRAUTH (ENS, France)、Christos LIKOS (University of Vienna, Austria)、Eran RABANI (Tel Aviv University, Israel)、Srikanth SASTRY (Tata Institute of Fundamental Research, India)、John STRAUB (Boston University, USA)、Remco TUINIER (University of Utrecht, The Netherlands)の各氏でした。参加登録者の数は約90名でした。

本会議は、物性物理学と生物物理学の研究者を一同に集め、幅広い分野間の交流を促すことを目的としています。大学院生の積極的な発表も促されました。



IGER2014での Bernard Brooks 氏



IGER2014での Srikanth Sastry 氏



IGER2014での John Straub 氏



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 9

May, 2014



IGER2014 での Remco Tuinier 氏



AO60 の 1 日目の会場の様子



IGER2014 での Christos Likos 氏

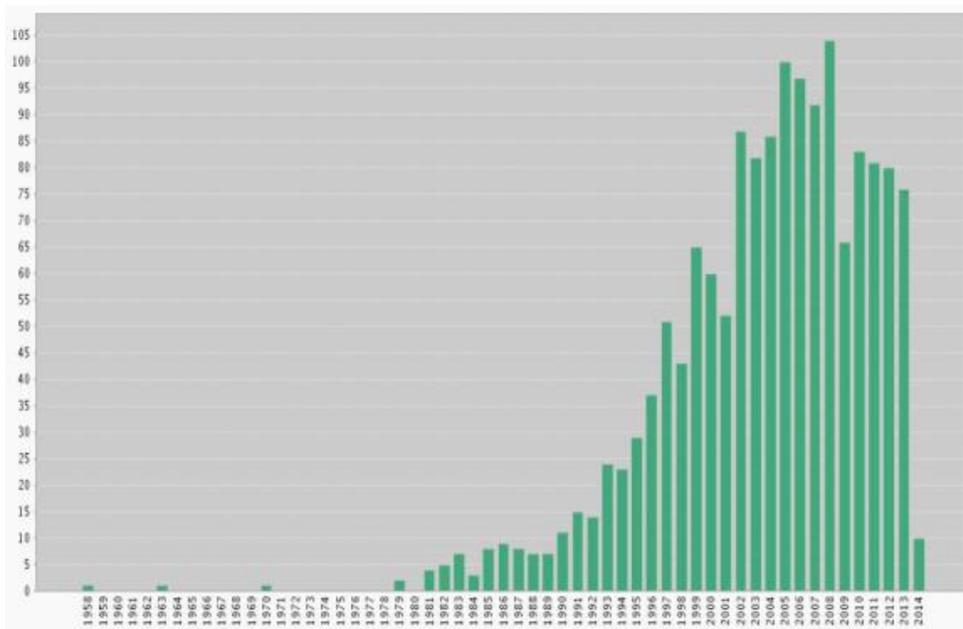
AO60 は本科研費と名大博士課程教育リーディングプログラム及び名大国際会議助成金との共催でした。

招待講演者は、大澤文夫、朝倉昌、木下正弘（京都大学）、秋山良（九州大学）、Bernard BROOKS、Daan FRENKEL (University of Cambridge, UK)、Werner KRAUTH、Christos LIKOS、John STRAUB、Remco TUINIER

の各氏でした。参加登録者の数は約 100 名でした。

本年は、*Journal of Chemical Physics* 誌に発表された論文（朝倉・大澤理論）の 60 周年に当たります（S. Asakura and F. Oosawa, *Journal of Chemical Physics* **22**, 1255-1256 (1954)）。本会議はこれを祝うために開催されました。

朝倉・大澤理論は、元々、コロイド粒子間に、実効的に引力（現在では、depletion force と呼ばれることが多いです）が働くことを示したものであり、1954 年に、名大理学部物理学科の朝倉昌氏と大澤文夫氏によって初めて示されました。朝倉・大澤理論はその後、コロイド以外にも、様々な物理現象に適用されて、細胞内のタンパク質分子の混み合い問題から界面科学などにおいて近年特に注目を集めるようになっていきます。



朝倉・大澤理論の論文の被引用数の経年変化



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 9

May, 2014

この論文の2014年4月27日現在のWeb of Scienceの被引用数は、1546回にも上りますが、実は、上の図からも分かるように、最初の30年近くは、誰も見向きもしなかった程、非常に時代の先を行っていた研究でした。

AO60では、参加されなかった2人の米国人 (Donald Caspar氏とHarold Scheraga氏) から祝e-mailが届けられ、会議中に披露されました。すばらしい講演が多く、盛り上がりましたが、特に、91歳の大澤氏の初日の2時間余りに及ぶ大講演が感動的でした。そして、大澤氏は2日目にも急遽、一言追加でしゃべりたいと言われ、結局、約30分間、更に講演されました。その時、若い人へ贈る言葉として、「これまでの研究では、分子の立体構造を決めることに力がそそがれてきましたが、これからは、状態が重要です。」(「構造から状態へ」)とおっしゃって、講演を締めくくられました。



AO60の集合写真



AO60で2時間余りに及ぶ講演中の大澤文夫氏



AO60での大澤文夫氏(左)と朝倉昌氏(右)



AO60でのポスター発表の様子



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 9

May, 2014

PROGRAM

**IGER International Symposium on Science of
Molecular Assembly and Biomolecular Systems
2014**

March 12th (Wed) Sakata-Hirata Hall

- 08:40-09:00 Registration
09:00-09:10 Opening Address (SATO, Noriaki)
Chair: Kunimasa Miyazaki
- 09:10-10:00** (Invited talk 1) **TUINIER, Remco**
(University of Utrecht, the Netherlands)
“Controlled particle formation for drug encapsulation”
- 10:00-10:20** (Contributed talk 1) **YAMAKAWA, Youichi** (S Lab)
“Orbital fluctuation theory in Fe-based superconductors”
- 10:20-10:40** (Coffee break)
- Chair: Masayuki Ito*
- 10:40-11:30** (Invited talk 2) **RABANI, Eran** (Tel Aviv University, Israel)
“Multiexciton generation in nanocrystals and nanorods”
- 11:30-11:50** (Contributed talk 2) **TAKEDA, Hikaru** (I Lab)
“Pressure effect on magnetism of the heavy fermion spinel oxide LiV_2O_4 probed by ^7Li i and ^{51}V NMR”
- 11:50-13:10** (Lunch)
- Chair: Noriaki K. Sato*
- 13:10-14:00** (Invited talk 3) **BROOKS, Bernard** (NIH, USA)
“Employing Multiscale Modeling, Enhanced Sampling, and Replica Exchange Methods for Problems in Structural Biology and Biophysics”
- 14:00-14:50** (Invited talk 4) **ISHIDA, Kenji** (Kyoto University, Japan)
“Nuclear magnetic resonance studies on ferromagnetic superconductor UCoGe ”
- 14:50-15:10** (Contributed talk 3) **IMURA, Keiichiro** (M Lab)
“Excitonic instability in the vicinity of insulator to metal transition of

- Samarium-sulfide”*
- 15:10 -15:30** (Coffee break)
- Chair: Hiroki Taniguchi*
- 15:30-16:20** (Invited talk 5) **STRAUB, John** (Boston University, USA)
“Probing the principles of protein aggregation”
- 16:20-17:10** (Invited talk 6) **KAGAWA, Fumitaka** (RIKEN, Japan)
“Strongly correlated electrons in molecular solids”
- 18:00~20:00 Banquet at “UNIVERSAL CLUB”**
- March 13th (Thu) Sakata-Hirata Hall
- Chair: Tetsuro Konishi*
- 09:00-10:00 Poster Flash Talks 1 (P001~P027)**
- 10:00-10:10** (Coffee break)
- 10:10-11:00 Poster Flash Talks 2 (P028~P054)**
- 11:00-14:00 Poster Session**
- 12:30-14:00** (Lunch)
- Chair: Tsutomu Kouyama*
- 14:00-14:50** (Invited talk 7) **KRAUTH, Werner** (ENS, France)
“Hard spheres: from molecular dynamics to the Monte Carlo method, and to the foundations of statistical mechanics”
- 14:50-15:40** (Invited talk 8) **SASTRY, Srikanth** (TIFR, India)
“Structural relaxation and correlation length scales in glass forming liquids and glasses”
- 15:40-16:00** (Coffee break)
- Chair: Hiroshi Kohno*
- 16:00-16:20** (Contributed talk 4) **ASAI, Shinichiro** (V Lab)
“Anomalous non-magnetic-ion substitution effect for perovskite oxide LaCoO_3 ”
- 16:20-17:10** (Invited talk 9) **LIKOS, Christos** (University of Vienna, Austria)
“Influence of fluctuating membranes on the self-assembly of viral capsids and clathrin”
- 17:10-17:20** Closing Remarks (MIYAZAKI, Kunimasa)



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 9

May, 2014

PROGRAM

**Nagoya Symposium on Depletion Forces:
Celebrating the 60th Anniversary
of the Asakura-Oosawa Theory**

March 14th (Fri) Novori Conference Center

- 09:00-10:00** Registration
10:00-10:15 Opening Address (OKAMOTO, Yuko)
10:15-11:15 (Invited talk 1) OOSAWA, Fumio
11:15-12:15 (Invited talk 2) ASAKURA, Sho
12:15-13:50 (Lunch)
13:50-14:40 (Invited talk 3) TUINIER, Remco
(University of Utrecht, The Netherlands)
*“Colloids and the depletion interaction.
History and recent developments”*
14:40-15:30 (Invited talk 4) KINOSHITA, Masahiro
(Kyoto University, Japan)
*“Crucial importance of translational
displacement of water molecules in
biological self-assembly”*
15:30-16:00 (Coffee break)
16:00-16:50 (Invited talk 5) KRAUTH, Werner (ENS,
France)
*“Depletion forces and Monte Carlo
algorithms in one-, two and
three-dimensional hard spheres”*
16:50-17:40 (Invited talk 6) STRAUB, John (Boston
University, USA)
*“Probing the principles of protein
aggregation”*
17:40-18:00 (Contributed talk 1) NAKAMURA, Yuka
(Kyushu University, Japan)
*“Depletion effects on diffusion in a binary
hard sphere mixture”*
18:00-18:20 (Contributed talk 2) BUTKO, Peter
(Nagoya University, Japan)
*“Water and the biomolecular structure
and function: the case of the enzyme
hexokinase”*
19:00~20:30 Banquet at Hotel “Rubura Ohzan”

March 15th (Sat) Sakata-Hirata Hall

- 09:00-09:20** (Contributed talk 3) INOUE, Masao
(Kyushu University, Japan)
*“Depletion effects on dynamics in
microrheology”*
09:20-10:10 (Invited talk 7) BROOKS, Bernard (NIH,
USA)
*“Recent advances in hybrid
quantum-chemical approaches for free
energy simulations and constant pH
simulations”*
10:10-10:30 (Coffee break)
10:30-11:20 (Invited talk 8) FRENKEL, Daan
(University of Cambridge, UK)
“Entropy, order and disorder”
11:20-12:10 (Invited talk 9) LIKOS, Christos
(University of Vienna, Austria)
“Depletion forces on soft colloids”
12:10-13:00 (Lunch)
13:00-15:00 Poster Presentations
15:00-15:50 (Invited talk 10) AKIYAMA, Ryo (Kyushu
University, Japan)
*“Pressure or osmotic pressure:
difficulties in observations”*
15:50-16:10 (Contributed talk 4) UEMATSU, Yuki
(Kyoto University, Japan)
*“Electro-osmotic flow of semidilute
polyelectrolyte solutions”*
16:10-16:30 (Contributed talk 5) WASHIZU, Hitoshi
(Toyota Central R&D Labs, Japan)
*“Counterion condensation and dynamics
of charged macromolecules”*
16:30-16:50 (Contributed talk 6) HARANO, Yuichi
(Osaka University, Japan)
*“Thermodynamic analysis on
self-assembly and folding of proteins
by using all-atom model”*
16:50-17:00 Closing Remarks (MIYAZAKI,
Kunimasa)