

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    |    |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 博士（工学）                                                                                                             | 氏名 | 高林 侑示 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Computational Studies on Biomolecular Phenomena with a Focus on Environmental Effects<br>(環境効果に着目した生体分子現象に関する計算研究) |    |       |
| <p>（論文内容の要旨）</p> <p>生体内における分子は溶液や他の分子に囲まれた状況下において機能を発現する。極性溶媒が形成する静電場はこれら分子間に長距離的な相関を生み出し、水素結合や金属配位など周囲にある分子や溶媒分子との間の局所的相互作用は着目する現象に大きな影響を受ける。多くの分子が介在するこうした複雑な現象を理論的に調べるためには二つのアプローチが考えられる。すなわち分子レベルから出発するボトムアップ的な方向性と、現象論的、巨視的な方程式を基盤とするトップダウン的な方向性であり、多くの場合これらは一長一短である。溶媒環境の作る静電的な相互作用を例に挙げれば、全ての溶媒分子を明示的に扱うシミュレーション（QM/MM 法等）は局所的な水素結合や配位の効果など、周辺環境の不均一性を取り扱える一方で、計算コストは大きくなり、異なる統計集団を系統的に比較することは概して難しい。連続誘電体に基づく溶媒モデルは分子レベルの事象を扱うことはできない代わりに計算効率に優れる。とりわけ、こうした単純化されたモデルは幅広い現象に通底する一般性の高い性質を議論する上で有用であり、解析的取り扱いが可能な場合も多い。本論文は、生体内分子の関与する化学的事象を念頭に、これら二つの視点から計算化学を利用して現象の機構解明を進めるとともに、理論開発に取り組んだ研究の成果をまとめたものであり、序章と第1章から4章および結章から構成されている。</p> <p>序章では本論文に関連する理論計算の方法について概説している。量子化学に関しては密度汎関数理論（DFT）と電子励起状態を扱う時間依存法（TDDFT）を中心に、溶媒和理論に関しては分子動力学（MD）法、連続誘電体モデルと液体を統計力学的に扱う積分方程式理論をそれぞれ取り上げている。また2章、3章および1章を議論する上で前提となる、旋光強度の量子力学的基礎、高分子系におけるヘリックス-コイル転移の基礎理論および分子の電子励起状態における非断熱状態遷移の取り扱いについて詳述している。</p> <p>第1章は、バクテリオクロロフィル <i>a</i>（BChl <i>a</i>）における励起状態特性と超高速緩和ダイナミクスにおける配位状態依存性の理論解析について述べている。BChl <i>a</i> では、中心に位置するマグネシウムへの軸配位子によって、<math>S_2</math> 状態のエネルギーが大きく影響を受けることが知られている。そこで TDDFT 計算に基づいて Kohn-Sham 軌道を解析し、マグネシウムへ水が配位することにより <math>S_1</math> 状態と <math>S_2</math> 状態のエネルギーや軌道相互作用が変化する機構を整理している。すなわち軸配位子によって、<math>S_2</math>-<math>S_1</math> 状態間のエネルギーギャップが 0.52 eV から 0.44 eV に低下し、水の <math>3a_1</math> および <math>1b_1</math> 軌道と、BChl <i>a</i> の HOMO および HOMO-1 との相互作用が、この鍵となっていることを指摘している。</p> <p>さらに TDDFT と表面ホッピング法を組み合わせた非断熱分子動力学により統計的に緩和ダイナミクスを評価し、水が配位することで非断熱結合も増大し、<math>S_2</math> 状態から <math>S_1</math> 状態への内部転換を加速することを示している。計算によって得られた緩和時間は配位子がない時には約 <math>200 \pm 50</math> fs であるの対して、水が配位すると約 <math>80 \pm 20</math> fs となり、後者は実験による推定値（50-90 fs 程度）とも整合することを示している。</p> <p>第2章は水溶液中の分子の電子円二色性（ECD）スペクトルに対する第一原理計算について報告している。分子のキラリティを議論する上で ECD スペクトルは最も基本的な方法であり、ペプチドの二次構造解析にも広く用いられている。本章では液体の積</p> |                                                                                                                    |    |       |

分方程式理論 (RISM) と量子化学計算のハイブリッド法 (RISM-SCF-cSED 法) に基づく TDDFT 計算と、MD 法とを結合することで、ECD スペクトル計算の枠組みを提案している。アラニン四量体の両端をキャップしたテトラペプチド (Ac-Ala<sub>4</sub>-NMe) を対象とした計算を行っている。構造を  $\alpha$  ヘリックスに固定したときに、同様の構造をとったときの実験スペクトルのピーク位置と強度比を良好に再現した一方で、連続誘電体モデルに基づく汎用法では  $\pi$ - $\pi^*$  領域に観測されない分裂パターンが現れ、局所的な水素結合を含む溶媒構造の考慮が重要であることを示唆している。

さらに実際の分子は様々な配座間で熱的に揺らいでいることから、100ps の MD 計算から 100 個の構造を抽出して TDDFT 計算を行い、それらの平均として ECD スペクトルを算出している。各構造におけるスペクトルは配座の多様性を反映して符号の反転や様々な形状を示しているが、統計集団平均としては実験で得られている全体のスペクトル形状を再現している。一方で主要ピーク間の強度比には差異が認められ、精度向上のためには更に数多くの配座を考慮する必要があると結論している。

第 3 章では動的螺旋高分子 (DHP) におけるコイル-両巻きヘリックス転移を記述するための理論モデルを提案している。高分子のヘリックスコイル転移に対しては、最も基本的な Zimm-Bragg (ZB) 型モデルがよく知られているが、DHP ではコイル状態と行き来する右巻き・左巻きの二つのらせん状態への構造転移が存在し、従来法ではこうした記述はできない。そこで各セグメントが右巻き (P)、左巻き (M) とコイル (C) の三状態をとる Potts 型ハミルトニアンを提案し、ZB 型モデルに倣って核生成重み  $\sigma$  と成長重み  $s$  の二つのパラメータを導入した簡潔な記述の下、連続するセグメント間での  $P \leftrightarrow M$  直接反転を禁じた転送行列を導出している。

数値解析から、ヘリックス分率が協同的な S 字転移を示すこと、ならびに  $\sigma$  を数値変えてもバルクのヘリックス分率がほぼ不変な領域が存在することを示している。また、 $s$  を変化させた際の自由エネルギーランドスケープも熱力学の定式化に基づき評価している。

第 4 章では、溶液中でのイオン対形成やタンパク質間結合など、生体関連分子系においてしばしば鍵となる、連続誘電体中の電荷間相互作用に着目している。単一の空孔内に電荷がある場合は、Born モデルと呼ばれる古典的問題としてよく知られており、研究の蓄積も多い。また二つの電荷間で比誘電率に依存する遮蔽効果が働くことがよく知られている。その一方で連続誘電体内に空孔が 2 つ存在して各々に埋め込まれた電荷同士が相互作用する系に対しては未だ研究例は限定されている。

本研究ではこの系に対し、相互作用エネルギーを電荷間の距離  $R$  の逆数の関数として表し、ルジャンドル多項式に基づく展開の下で境界条件から係数を決定し、 $R^{-1}$  項の次に  $R^{-4}$  項と  $R^{-6}$  項が主要項として現れることを報告している。

得られた式に基づいて、連続誘電体中に埋め込まれたイオン対 ( $\text{Na}^+$  と  $\text{Cl}^-$ ) と、タンパク質複合体における相互作用の解析を行っている。前者では  $R^{-4}$  項や  $R^{-6}$  項についてイオン間距離が数 Å 程度で有意ではあるものの、1 kJ/mol 以下とほぼ無視できる程度の寄与となる。後者としてバルナーゼとバルスター間の相互作用を各々に +2 および -6 の電荷を与えたモデルを用いて解析を行い、両者が 50 Å 程度離れていても  $R^{-4}$  項は有意の寄与があることを報告している。

結章では、本論文で得られた結果をまとめている。

## (論文審査の結果の要旨)

本論文は生体関連分子を念頭に、周辺環境との相互作用に着目しながら、様々な計算方法を利用してその機能や性質の分子論的起源を調べるとともに、関連する理論の開発に取り組んだ研究についてまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. 光合成色素バクテリオクロフィル *a* の励起状態特性と超高速緩和過程に対する軸配位子の効果を解析している。非断熱分子動力学シミュレーションと分子軌道の解析により、水の配位による環境変化によって電子励起状態  $S_2$  と  $S_1$  のエネルギー差が減少し、緩和が促進されることを定量的に示している。
2. 水溶液中分子の円二色性スペクトルを第一原理的に計算する方法を提案し、テトラペプチドを対象とする計算で実験と整合する結果を得ている。液体の積分方程式理論 RISM との結合を通じて、水素結合などの局所的な溶媒環境を統計力学的に取り入れられる RISM-SCF-cSED 法に基づきつつ、MD 法を援用して多数の立体構造を用意することで分子の配座揺らぎを考慮した計算を実現している。またこれら双方がスペクトルに大きな影響を与えることを見出している。
3. 動的螺旋高分子などを対象として、右巻き・左巻きヘリックスとコイルの3状態をとり、これらの間の構造転移を記述できるポッツモデルを導入し、定式化している。この結果に基づいた数値計算を行なって、螺旋分率や自由エネルギー地形の解析を行っている。特に螺旋分率については共同的な S 字転移を示すことを見出している。
4. 連続誘電体中に置かれた二つの球状空孔内部に位置する点電荷間の静電相互作用についてルジャンドル展開に基づく解析的な取り扱いについて論じている。電解質溶液や粗視化されたタンパク質複合体への適用を通じ、連続誘電体近似の妥当性と限界を評価している。

以上を要するに本論文では、生体関連分子の関わる励起状態緩和・光応答・構造転移・静電相互作用など様々な事象を対象として取り上げ、分子レベルおよび巨視的レベル双方から解析を行なっている。新規に開発した理論を含め、これらの計算解析法は複雑な分子現象を理解する上で有用であると期待され、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和8年2月20日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。