

FMO-MD 法による白金錯体 *cis/trans*-platin の 抗がん特性活性化過程に関する理論的研究

(お茶大・アカプロ¹, お茶大・院人間文化創成², 産総研³, 立教大・理⁴)

○森 寛敏¹, 平山 奈津実², 古明地 勇人³, 望月 祐志⁴

§1. 序・目的

図 1 に示す白金錯体 *cis*-platin は高い抗腫瘍活性を示すが、その異性体：*trans*-platin は僅かな抗腫瘍活性しか示さない [1]. 従来、この抗腫瘍活性の理由として、溶媒中で各 platin が Cl を解離 → がん DNA と結合する際、*cis*-体では幾何的に platin-DNA 複合体の形成が容易であるのに対し、*trans*-体では空間的に複合体の形成が困難であるためとされてきた. しかし、近年 *trans*-platin においても DNA との複合体の存在が実証され、錯体幾何構造と抗腫瘍活性の関係について、再考察が求められている. platin 系錯体の抗腫瘍活性発現には、水和に続く Cl 配位子の解離が重要な過程である. *cis/trans*-platin の抗腫瘍活性の違いを解明するための first step として、フラグメント軌道法に基づく分子動力学計算 (FMO-MD) [2] により、水和構造と Cl 配位子解離について、理論的に比較解析を行った.

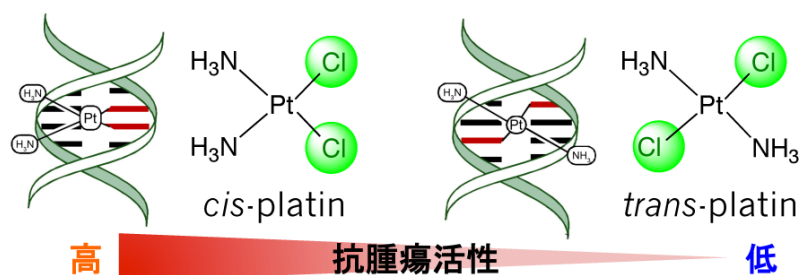


図 1 *cis/trans*-platin の構造と抗腫瘍活性

§2. 計算方法

cis/trans-platin ($[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$) の Pt から半径 10.5 \AA の範囲内に水を纏わせた水球モデル ($[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2](\text{H}_2\text{O})_{162}$) を構築した. 基底関数は, Pt に MCP-dz, Cl に MCP-dzp, その他原子に 6-31G* を用い, フラグメント分子軌道計算プログラムパッケージ ABINIT-MP(X) [3] と, 分子動力学計算プログラムパッケージ PEACH [2] との連携による FMO-MD を行った. 白金錯体の化学プロパティ決定に重要な電子相関と相対論効果は, FMO(3)-MP2 レベルの電子相関計算 [4] と, 相対論的 MCP [5] を適用することで考慮した. 定温アルゴリズムとして Nosé-Hoover Chains 法を採用し, 温度を 300K に保ち, 1 ステップを 1 fs 間隔の FMO(3)-MP2-MD 計算を実施した. 各錯体について, 1 ps に亘る平衡化を行った後, 続いて 2 ps のプロダクションランを実施し統計解析を行った.

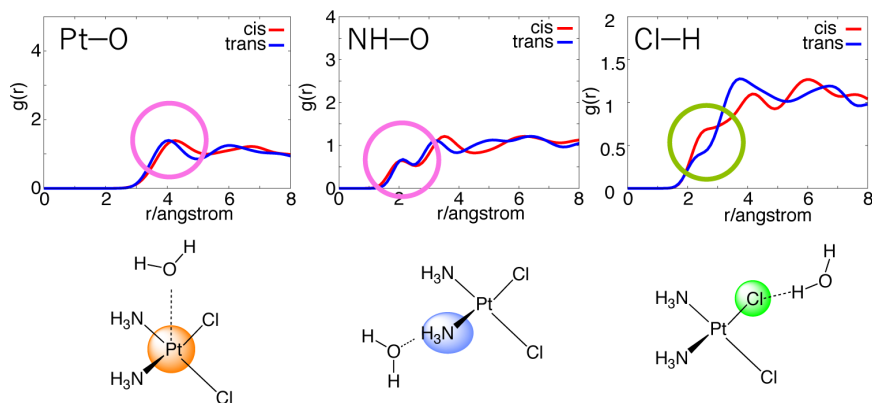


図 2 Pt, NH₃, Cl サイト周辺水分子の動径分布関数

§3. 結果と考察

図 2 に、FMO(3)-MP2-MD 計算により得られた、水和 *cis/trans*-platin の、Pt・NH₃・Cl 各配位サイト周辺の水分子の動径分布関数を示す。*cis/trans*-体の比較から、幾何異性体間でもっとも溶媒和構造が異なるのは Cl 周辺であり、*cis*-体の Cl の方がより大きな負電荷を帯びているため、より多くの水分子に水和されていることが分かった。図 3 に Natural charge の時間発展を示す。*cis*-体、*trans*-体ともに、NH₃ の電荷揺らぎに比べ、Cl, Pt の電荷揺らぎが大きいことが分かる。また、Cl, Pt の電荷の変化は互いに時間的相関が見られ、水和錯体 [PtCl₂(NH₃)₂] 中、Pt と Cl の間に電荷のやり取りがある様子が示された。さらに、電荷のやり取りの揺らぎ周波数 (334 cm⁻¹) は、Pt 錯体と水分子の分子間振動モード (図 3) の周波数 (311-321 cm⁻¹) と

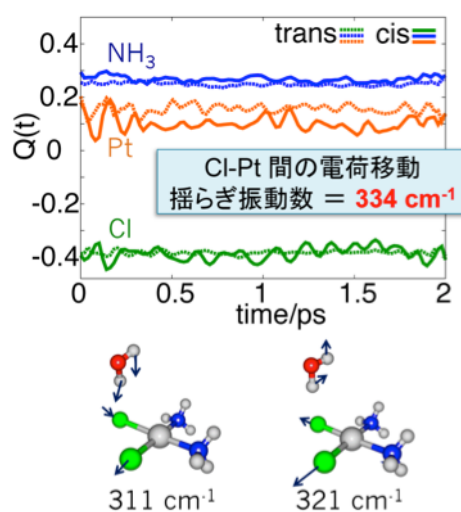


図 3 (上) MD 時間に対する *cis/trans*-platin の電荷の発展の様子 (下) *cis*-platin と水分子の分子間振動モード

良く対応がみられ、溶媒の揺らぎ、即ち、溶媒-溶質間電荷移動と Cl-Pt 結合の揺らぎがカップルしていることが分かる。*cis/trans*-体の電荷揺らぎを比較すると、*cis*-体の Cl の方が、*trans*-体の Cl よりも多くの水和を受け溶媒-溶質間電荷移動量が多いため、より大きな揺らぎをもつことが分かった。これは、*cis*-体の方が、抗がん活性を支配する Cl 配位子の解離が容易であることを示している。詳細は当日報告する。

参考文献 [1] A. V. Klein and T. W. Hambley, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4911. [2] Y. Komeiji *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **2003**, *372*, 342-7. [3] ABINIT-MP(X): http://insilico.h.kobe-u.ac.jp/fmo_public/crest_fmo.html. [4] Y. Mochizuki, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **2011**, *504*, 95. [5] E. Miyoshi, H. Mori, R. Hirayama., Y. Osanai, T. Noro, H. Honda, M. Klobukowski, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 074104, and references there in., H. Mori *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *476*, 317.

謝辞 本研究は、「若手研究者の自立的研究環境整備促進プログラム」お茶大アカデミック・プロダクション、住友財団基礎科学研究助成、立教大学 Special Fund for Research、九州大学先端的計算科学研究プロジェクトによる支援のもと、推進されました。深く感謝致します。