

キラル理論分子技術、キラサクの生体分子への応用

(量子化学研究協会) 宮原友夫, 中辻博

Theoretical chiral molecular technology, ChiraSac applied to biological molecules

(QCRI) Tomoo Miyahara, Hiroshi Nakatsuji

【序】円二色性(CD)スペクトルは、一重結合の回転のような低エネルギー自由度や、水素結合・スタッキング等の弱い相互作用に鋭敏に反映する。SAC-CI 法[1-3]を用いれば、CD スペクトルの持つこれらの分子情報を、全て克明に解析することができ、予言することもできる[4]。そこで我々は、キラル分子のCDスペクトルの持つ分子情報の理論解析・予測を目的として、SAC-CI 法と Gaussian 中の有用な方法論を統合したキラサクを構築している(図1)[5]。本発表では、キラサクを生体分子へと応用し、CD スペクトルとその周辺アミノ酸の効果について考察する。

【方法】本研究では、Gaussian[6]に搭載されているDFT法、QM/MM法、SAC-CI法を統合して用いた。エストラジオールをDFT法により構造最適化し、その構造を用いてSAC-CI法によりCDスペクトルを計算し、実験スペクトルと比較検討することにより、キラル分子の溶液中の安定構造、CDスペクトルの立体配座依存性、相互作用情報などについて考察した。また、QM/MM法で求めたエストラジオール-エストロゲン複合体の構造をもとに、UV・CDスペクトルを計算し、エストラジオールと周辺アミノ酸の相互作用について考察した。

【エストラジオール】エストラジオール(図2)の二面角を回転させたときのCDスペクトルの変化を図3に示す。計算による最安定構造のSAC-CI CDスペクトルは、実験スペクトルと一致しなかった(図3(a))。一方、 $\Delta=330^\circ$ のときのSAC-CI CDスペクトルの結果が、実験スペクトルと良く一致した(図3(l))。回転障壁は2.5 kcal/molと小さく容易に回転できる。また $\Delta=0^\circ$ と $\Delta=330^\circ$ のエネルギー差は0.64 kcal/molとさらに小さい。従って、PCMではなく、溶媒を頭わに加えると安定構造が変わる可能性がある。

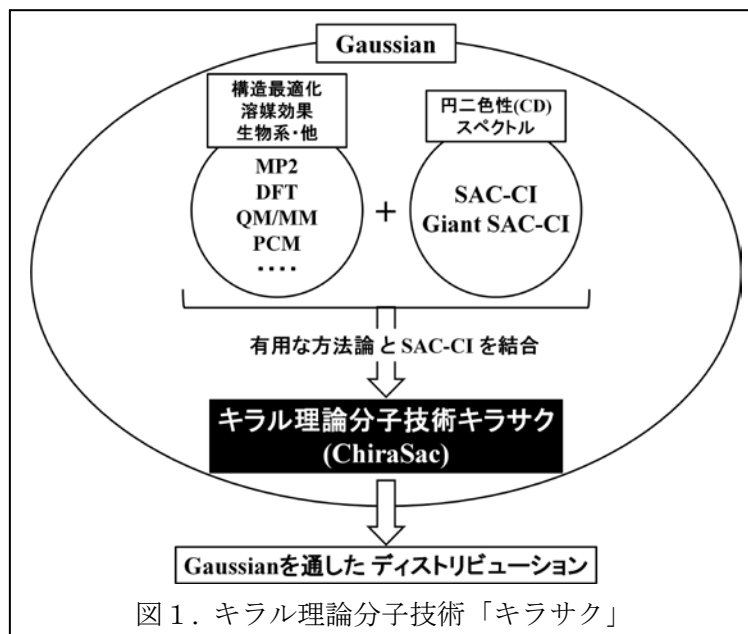


図1. キラル理論分子技術「キラサク」

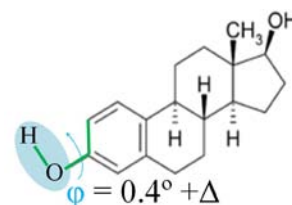


図2. エストラジオール

Table 1. Model of estradiol-estrogen receptor complex

Model	QM	MM
A	Estradiol	None
B	Estradiol	All amino acids (239)
C	Estradiol + 18 amino acids	None
D	Estradiol+ 18 amino acids	Other amino acids (221)

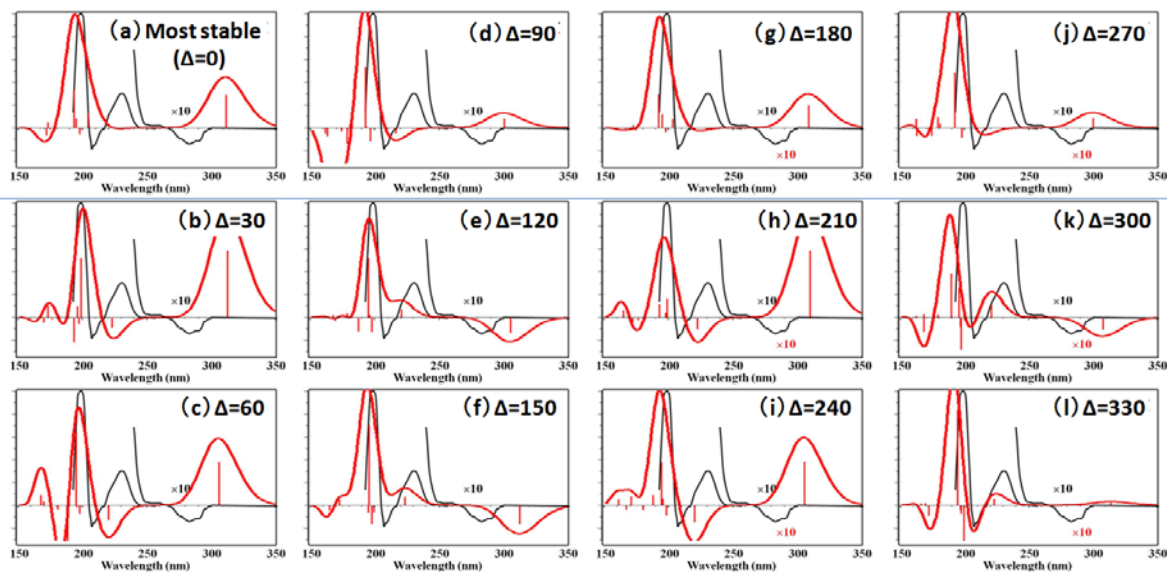


図 3. エストラジオール(E2)の SAC-CI CD スペクトル(赤)と実験スペクトル(黒:[6])

【エストラジオール-エストロゲン

複合体】エストラジオール-エストロゲン複合体の UV・CD スペクトルについて 4 種類のモデルを用いて計算した (Table 1)。エストラジオールのみのモデル (A,B) では、アミノ酸の電荷の有無によって CD の符号が変わるなど、電荷が結果に大きな影響を与えている。UV もスペクトルの形状に変化が現れる。一方、エストラジオールを取り囲むアミノ酸 18 個を加えたモデル (C,D) では、アミノ酸の電荷が結果に与える影響は小さい。取り囲む 18 個のアミノ酸がエストラジオールと相互作用し、その性質を決めていて、それ以外のアミノ酸は、エストラジオールの性質に直接影響を与えないことが分かる。

当日は、ロドプシンの cis-trans 異性化と CD スペクトルの関係についても発表する予定である。

【参考文献】

- [1] H. Nakatsuji, K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 2053, H. Nakatsuji, *Chem. Phys. Lett.* **1978**, *59*, 362.; **1979**, *67*, 329, 334; *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2005**, *78*, 1705. [2] M. Ehara, J. Hasegawa, H. Nakatsuji, *Theory and applications of Computational Chemistry, The First 40 Years*, Elsevier Oxford, 2005; p1099. [3] SAC-CI homepage. <http://www.qcri.or.jp/sacci/> (16/12/2012). [4] T. Miyahara, H. Nakatsuji, H. Sugiyama, *J. Phys. Chem. A*, **117**, 42 (2013). [5] T. Miyahara, H. Nakatsuji, *J. Phys. Chem. A*, submitted. [6] M. J. Frisch, et al. GAUSSIAN 03, Gaussian, Inc. Pittsburgh PA, 2003. [6] T. Takakuwa, *Jasco Report*, **1995**, *37*, 38.

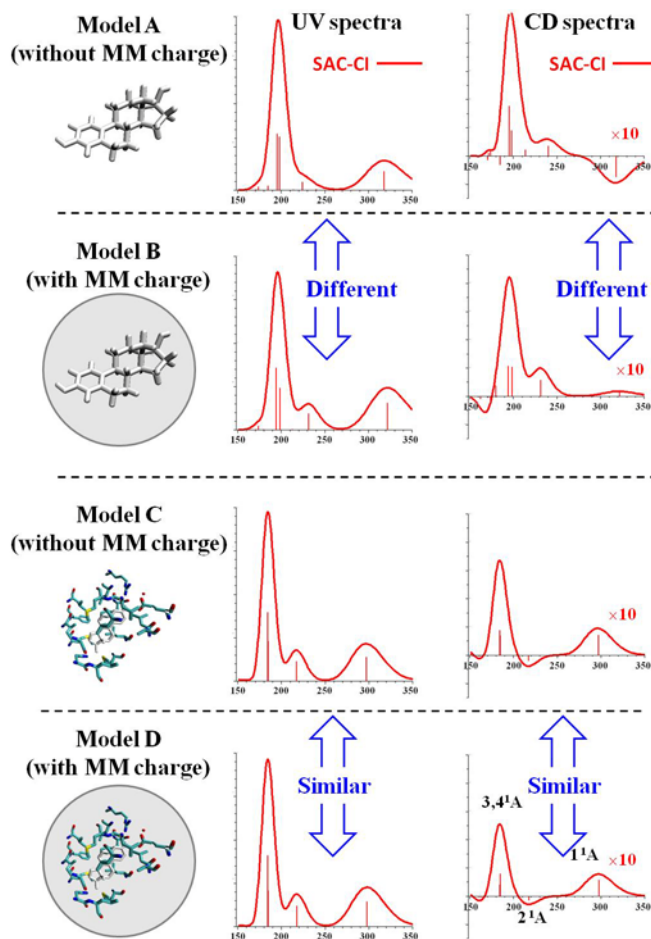


図 4. 蛋白質中の E2 の SAC-CI スペクトル