

2P094

## 生体分子の円二色性スペクトルに関する理論研究： SAC-CI ChiraSAC study

(量子化学研究協会研究所) ○宮原 友夫、中辻 博、中嶋 浩之、黒川 悠素

### Theoretical study of the circular dichroism spectroscopy of biomolecules: SAC-CI ChiraSAC study

(QCRI) ○Tomoo Miyahara, Hiroshi Nakatsuji, Hiroyuki Nakashima, Yusaku I. Kurokawa

**【序】**円二色性(CD)スペクトル[1]は、キラル分子を同定するだけでなく、コンフォメーションを決定するのに用いられる。これは、エネルギー障壁の小さい一重結合周りの回転に対して、CDスペクトルは鋭敏に反映するためである。また、溶媒中や蛋白質に取り込まれたキラル分子のCDスペクトルは、フリーのCDスペクトルと異なる。従って、薬剤が蛋白質に取り込まれるかどうかをCDスペクトルにより観測することができる。このCDスペクトルには、薬剤と蛋白質との相互作用が含まれているため、このCDスペクトルが変化する理由を明らかにすることができれば、これまで以上に多くの情報をCDスペクトルから得ることができる。しかし、実験のみからではCDスペクトルの吸収の強度・位置・符号などの意味を理解するのは困難であり、理論計算による解析が必要である。

薬剤と蛋白質のような弱い相互作用をCDスペクトルから理解するためには、SAC-CI法[2-4]のように信頼性の高い励起状態理論が必要である。これまでもSAC-CI法は光合成反応中心、ヒトの視覚レチナル蛋白質などに応用されて、光生物学の解明に大きく寄与してきた。そこで、我々は、生体分子中の弱い相互作用を解析するため、CDスペクトルから分子情報を取り出す分子技術「キラサク」をGaussian中に構築している[5,6]。

**【ジエン・ステロイドのCDスペクトル】**植物から単離され香料として利用されている $\beta$ -phellandreneのCDスペクトルを図1に示している。SAC-CI CDスペクトルはキラル炭素に結合しているイソプロピル基と6員環の歪みによって変化する実験CDスペクトルをよく再現している。

ステロイドのCDスペクトルを図2に示す。テストステロンとプロゲステロンの構造は殆ど同じであるにもかかわらず、その実験CDスペクトルは大きく異なる。SAC-CIの結果はステロイドの環の歪みや側鎖の回転などで変化する実験CDスペクトルの特徴をよく再現している。これらは、蛋白質とステロイドとの弱い相互作用を研究するための基礎となる結果である。

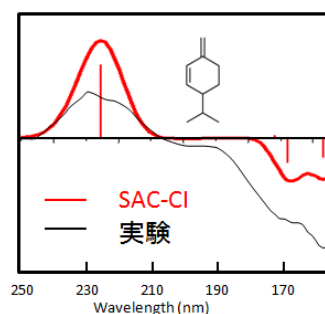


図1.  $\beta$ -phellandreneのCDスペクトル[7]

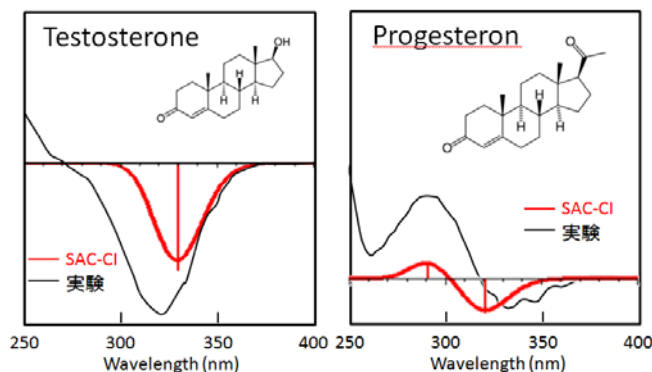


図2. ステロイドのCDスペクトル[8]

**【DNA中のスタッキング相互作用】**ある特定の塩基配列を持つDNAは、右巻きと左巻きの安定な二重螺旋構造が存在する。左巻きのDNA(Z-DNA)のCDスペクトルには、295 nmに特徴的な負の符号の吸収が現れる。SAC-CIによる理論研究から、この吸収が核酸塩基対間のスタッキング相互作用によることを明らかにした[9]。本研究では、このスタッキング相互作用がCDスペクトルに与える効果を明らかにするために、核酸塩基対間の距離及び角度を変化させたときのCDスペクトルを計算した[10]。

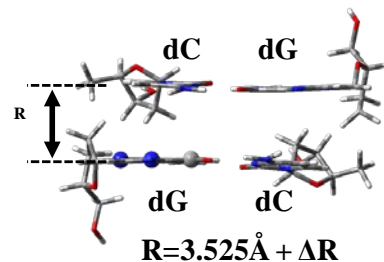


図3. Z-DNAの4量体モデル

図3はZ-DNAのX線結晶構造から取り出した4量体モデルを用いて計算した。図4は核酸塩基対間の距離Rが変化したときのSAC-CI CDスペクトルを示している。

SAC-CI CDスペクトルは、実験構造( $\Delta R = \pm 0.0$ )のとき、実験とよく一致し、距離Rが短くなっても長くなっても、295 nmの負のピークの強度が弱くなる。距離Rを伸ばすと、距離以外はZ-DNAの構造をしているにも関わらず、B-DNAの実験CDスペクトルに近づくことから、295 nmの強い負のピークは核酸塩基対間のスタッキング相互作用によることが明らかになった。図5は片方の核酸塩基対を回転させたときのSAC-CI CDスペクトルを示している。295 nmの負のピークは、回転によっても弱くなることが明らかになった。

**【謝辞】**本研究成果は、自然科学研究機構 計算科学研究センターの利用により得られたものであり、深く感謝いたします。

**【参考文献】** [1] Beroya, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. *Circular Dichroism: Principles and Applications*, 2nd ed.; Wiley-VCH, New York, (2000). [2] Nakatsuji, H.; Hirao, K.; *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 2053; Nakatsuji, H.; *Chem. Phys. Lett.* **1978**, *59*, 362.; **1979**, *67*, 329, 334; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1705. [3]. Ehara, M.; Hasegawa, J.; Nakatsuji, H.; *Theory and applications of Computational Chemistry, The First 40 Years*, Elsevier Oxford, 2005; p1099. [4] SAC-CI homepage. <http://www.qcri.or.jp/sacci/> (16/12/2012). [5] Miyahara, T.; Nakatsuji, H.; *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 14065. [6] Miyahara, T.; Nakatsuji, H.; Wada, T.; *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 2931. [7] Gross, K.P.; Schnepf O.; *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 2647. [8] *Jasco Report*, **1995**, *37*, 8. [9] Miyahara, T.; Nakatsuji, H.; Sugiyama, H.; *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 42. [10] Miyahara, T.; Nakatsuji, H.; *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 8269.

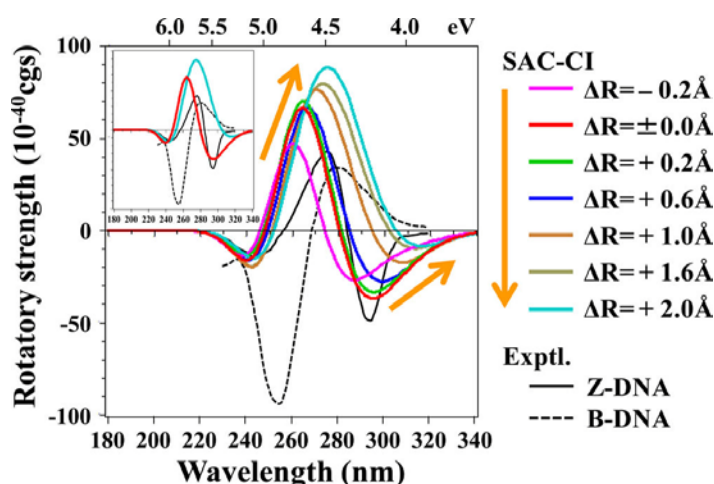


図4. Z-DNAのCDスペクトルの核酸塩基対間距離依存性

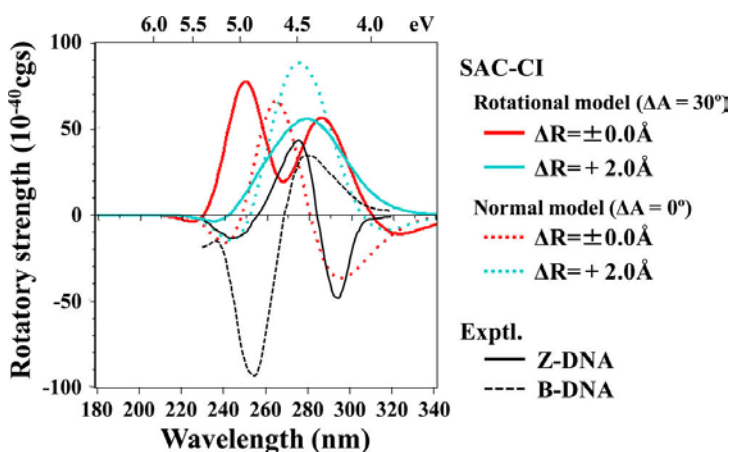


図5. DNAの核酸塩基対の回転とCDスペクトルの関係