

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22740279

研究課題名(和文) DNAの電荷移動における溶媒の役割に関する研究

研究課題名(英文) Theoretical study of solvent effect on charge transfer of DNA

研究代表者

吉田 紀生 (Yoshida, Norio)

九州大学・学内共同利用施設等・准教授

研究者番号：10390650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円、(間接経費) 720,000円

研究成果の概要(和文)：生体分子の電子状態計算手法であるQM/MM法と、生体分子の溶媒和を記述できる液体の統計力学理論である3D-RISM理論をくみあわせたQM/MM/RISM法を提案した。本手法では、生体分子の反応活性中心を量子化学手法(分子軌道法または密度汎関数法)で取り扱い、その他の部位を分子力場で、そして溶媒分子を統計力学理論である3D-RISM法で扱う。

この手法および従来法(RISM-SCFや3D-RISM-SCF)を相補的に用いて、溶液内化学過程への応用を行った。特にDNAへのプロフラビンのインターカレーション過程の解析を行い、溶媒の動きを明らかにした。また、DNAの電荷移動過程の解析へ展開した。

研究成果の概要(英文)：A new approach for investigating solvent effects on the electronic structure of solvated macromolecules is proposed. The method is constructed by combining the quantum and molecular mechanics (QM/MM) methods with the reference interaction site model (RISM) theory. The system treated with the method is divided into three regions, quantum and molecular mechanical regions of solute, and the solvent region. The two solute regions are treated by the ordinary QM/MM method, while the solvent region is handled with the RISM theory.

The method is applied to investigate the intercalation of proflavine to two types of decameric B-DNA. Our results are consistent with the experimental results. It was demonstrated in this article that the method is applicable to a variety of nano- and biochemical problems involving the electronic structure of large molecules in solvent.

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：DNA 溶媒効果 3D-RISM-SCF QM/MM 電荷移動

### 1. 研究開始当初の背景

DNA は電荷移動媒体としてナノテクノロジー分野を始めバイオテクノロジーや医療分野でも注目を集めている。たとえば、DNA の電荷移動は DNA 損傷の初期過程であり、変異のメカニズムを理解する上で重要な反応である。また、DNA に修飾塩基対を加え異なる電気的性質を引き出し、分子サイズの電気回路を構築することも試みられている。

こういった現象に対し、これまでも多くの理論的解析が試みられてきたが電荷移動における溶媒の役割について統計力学的観点からアプローチした例はなく、そのための方法論の開発が必要とされていた。

### 2. 研究の目的

DNA は電気伝導性を持つが、溶媒の無い状態では電気伝導性を示さなくなるなど、溶媒が電気伝導性を支配していると言っても過言ではない。そこで、本研究では *ab initio* 分子軌道法(MO)及び密度汎関数法(DFT)と液体の統計力学理論(3D-RISM)を組み合わせた理論(3D-RISM-SCF)を用い、DNA 分子の電荷移動に溶媒が果たす役割を明らかにする。

### 3. 研究の方法

本申請研究は 3D-RISM-SCF 理論を基幹として、2つの新しい方法論を開発し、DNA の電荷伝導過程の解析を行い、溶媒の影響を明らかにすることを目的とする。まず、基盤となる *ab initio* MO 及び DFT と 3D-RISM 理論の連成計算(3D-RISM-SCF)のコード開発をおこなう。つぎに、QM/MM 法と 3D-RISM の連成計算(QM/MM/RISM)の定式化及びコード開発し、溶媒効果と DNA 鎖からくる影響を考慮した計算を行う。

### 4. 研究成果

3D-RISM-SCF コードの高度化、ならびに QM/MM/RISM 法の定式化およびプログラムコード開発を行った。これらの手法を用いて溶液内化学過程に関する解析を行った。具体的には、

QM/MM/RISM 法の変分的定式化を行い、プログラムコードの開発を行った。この手法を用いて DNA へのプロフラビンのインターカレーションの解析を行い、溶媒が及ぼす影響をあきらかにした。(論文 )次いで DNA の電子移動反応解析へ応用を行った。

3D-RISM 理論を拡張し新しい分子認識解析手法を提案した。(論文 )この手法を用いて、アスピリンの認識部位の解析を行い実験による測定を再現できる事を示した。これはインシリコドラッグデザインへ繋がる成果である。

分子配向を露わに取り入れることのできる分子性積分方程式理論の高速・高効率な数値アルゴリズムを提案した。(論文 )これにより、従来法にくらべ圧倒的に高速・安定に方程式を解くことが可能になり、今後、生体分子系への応用へ発展させる可能性を広げた。

ソルバトクロミズムの解析を行った。(論文 )メロシアンinを色素モデルとして用い、炭素鎖長を変えた場合の励起シフトを計算し、溶媒種による変化のメカニズムを分子論的に明らかにした。

理論と分光実験を併用することで、クマリン153のストークスシフトと溶媒和構造との関係を分子論的に明らかにした。(論文 )

Diels-Alder 反応における塩効果を分子論的に明らかにした。(論文 )塩の添加による疎水相互作用の増大により、活性化エネルギーが下がり反応性があがることを明らかにした。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

"Theoretical Study of Salt Effects on Diels-Alder Reaction of Cyclopentadiene With Methyl Vinyl Ketone Using RISM-SCF Theory", Norio Yoshida, Hidetsugu Tanaka, Fumio Hirata, J. Phys. Chem. B, 117, (2013) 14115-1412, (DOI: 10.1021/jp4091552), 査読有

"Solvent dependence of Stokes shift for organic solute-solvent systems: A comparative study by spectroscopy and reference interaction-site model self-consistent-field theory", Katsura Nishiyama, Yasuhiro Watanabe, Norio Yoshida, Fumio Hirata, J. Chem. Phys., 139, (2013) 094503 (11pages), (DOI: 10.1063/1.4819268), 査読有

"Solvent effect on excited states of merocyanines: A theoretical study using the RISM-SCF method", Yuichi Tanaka, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, Chem. Phys. Lett., 583, (2013), 69-73, (DOI: 10.1016/j.cplett.2013.08.004), 査読有

"Application of efficient algorithm for solving six-dimensional molecular Ornstein-Zernike equation", Ryosuke Ishizuka, Norio Yoshida, J. Chem. Phys., 136, (2012) 114106(6pages), (DOI: 10.1063/1.3693623), 査読有

"A new approach for investigating the molecular recognition of protein: Toward structure-based drug-design based on the 3D-RISM theory", Yasuomi Kiyota, Norio Yoshida, Fumio Hirata, J. Chem. Theory Comput., 7, (2011) 3803-3815, (DOI: 10.1021/ct200358h), 査読有

"The electronic-structure theory of a large-molecular system in solution: Application to the intercalation of proflavine with solvated DNA", Norio Yoshida, Yasuomi Kiyota, Fumio Hirata,

J. Mol. Liq., 159, (2011) 83-92, (DOI: 10.1016/j.molliq.2010.04.019), 査読有  
〔学会発表〕(計 18 件)

Molecular recognition in biomolecules studied by statistical-mechanics theory

日本化学会第 94 回春期年会・アジア国際シンポジウム, 2014 年 3 月 29 日, 名古屋大学, 名古屋市, Norio Yoshida, 招待講演

Free Energy Analysis of ATP hydrolysis based on the statistical mechanics and quantum mechanics theory

Symposium on Hydration and ATP Energy, 2013 年 3 月 7 日, 秋保温泉, 仙台市, Norio Yoshida, 依頼講演

3D-RISM による KcsA チャンネル中のカチオン結合モード解析, アジア連携分子研研究会「実験及び理論研究手法の開拓と新規物性探索への展開 / Recent development of experimental and theoretical methodology on liquids and soft matters: Basic properties and applications to novel devices」, 2012 年 6 月 2 日, 分子科学研究所, 岡崎市, Norio Yoshida, 招待講演

Development of the QM/MM/RISM theory: Application to the intercalation of proflavine with solvated DNA

Statistical Mechanics Approaches to Nano/Bio-Sciences, 2011 年 6 月 13 日, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea, Norio Yoshida, 招待講演

Development of the QM/MM/RISM theory: Application to the intercalation of proflavine with solvated DNA Third

Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences - Experiments and Simulations, 2011 年 2 月 28 日, Lotte hotel, Jeju, Korea, Norio Yoshida, 招待講演

液体の統計力学理論による 生体分子の溶媒和, 慶應義塾大学理工学部物理学科談話会, 2013 年 11 月 13 日, 慶應義塾大学理工学部, 横浜市, 吉田紀生, 招待講演

統計力学理論による 生体分子と水の理論化学, 熊本大学薬学部特別講義, 2013 年 11 月 6 日, 熊本大学薬学部, 熊本市, 吉田紀生, 招待講演

3D-RISM による KcsA チャンネル中のカチオン結合モード解析, 第 36 回溶液化学シンポジウム, 2013 年 10 月 10 日, 北海道大学学術交流会館, 札幌市, 吉田紀生, 依頼講演

液体の積分方程式理論による生体分子の分子認識の理論化学 第 2 回分子科学若手シンポジウム, 2013 年 8 月 21 日, 岡崎コンファレンスセンター, 岡崎市, 吉田紀生 招待講演

液体の統計力学を用いた溶解液内化学過程の理論化学, 2013 年度九重分光関

連夏期セミナー, 2013 年 7 月 26 日, 国立大学研修センター, 大分県玖珠郡九重町, 吉田紀生, 招待講演

3D-RISM 理論の基礎と生体分子の分子認識への展開, 構造活性フォーラム 2013, 2013 年 6 月 28 日, 理化学研究所横浜研究所交流棟ホール, 神奈川県横浜市, 吉田紀生, 招待講演

液体の積分方程式理論による生体分子の分子認識の解析, 日本化学会第 93 春期年会, 2013 年 3 月 24 日, 立命館大学びわこ・草津キャンパス, 滋賀県草津市, 吉田紀生, 特別講演

生体分子の溶媒和とリガンド認識: 3D-RISM によるアプローチ, 情報計算化学生物学会・第 335 回 CBI 研究講演会, 2013 年 3 月 14 日, 東京大学山上会館, 東京都文京区, 吉田紀生, 招待講演

水とタンパク質の理論化学, 九州大学高等研究院 / 九州先端科学技術研究所・研究交流会, 2012 年 12 月 18 日, 九州大学稲森会館, 福岡市, 吉田紀生, 招待講演

生体分子の水和と機能〜RISM理論によるアプローチ〜, 新化学技術推進協会 先端化学・材料技術部会 コンピュータケミストリ分科会 次世代CCWG 講演会 2012 年 11 月 9 日, 公益社団法人 新化学技術推進協会, 会議室, 千代田区, 吉田紀生, 招待講演

液体の積分方程式理論に基づく溶液内生体分子の電子状態理論, 研究会「液体・溶液の微視的構造からダイナミクスまで〜最近の研究結果から見えるもの〜」, 2011 年 11 月 29 日, 愛媛大学, 松山市, 吉田紀生, 招待講演

液体の積分方程式理論を用いた溶液内化学過程に関する研究 第 34 回溶液化学シンポジウム, 2011 年 11 月 16 日, 名古屋大学, 名古屋市, 吉田紀生, 受賞講演  
QM/MM/3D-RISM 理論の開発とプログラムの高速化, 第 3 回 HPCI 戦略プログラム合同研究交流会, 2011 年 10 月 3 日, 計算科学研究機構, 神戸市, 吉田紀生, 招待講演

〔図書〕(計 1 件)

"水と生体分子のハーモニー", 巨大分子系の計算化学 超大型計算機時代の理論化学の新展開 15 章, 日本化学会編 (2012), 吉田紀生, 丸山豊, 清田泰臣, 平田文男, 今井隆志

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 紀生 (YOSHIDA, Norio)  
九州大学・高等研究院・准教授  
研究者番号：10390650

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：