

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410021

研究課題名(和文) 構造揺らぎと溶媒揺らぎの相互作用によるDNA電荷移動過程の理論化学

研究課題名(英文) Theoretical study on the charge transfer through DNA induced by structural and solvent fluctuation

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：溶液内分子の電子状態理論である3D-RISM-SCF法の枠組みを拡張し、FMOと3D-RISM法の連成手法(FMO/3D-RISM法)を開発した。本手法は、3D-RISM-SCF法の枠組みを踏襲することで、解析的な1次微分を求めることができ、生体分子の構造揺らぎを取り扱うことが可能である。本手法をDNAのモデル系へ応用し、方法の妥当性を示した。

また、生体分子の構造揺らぎと溶媒和を記述することのできる分子動力学法と3D-RISM法の組み合わせ手法を、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼとその阻害剤であるタミフルをテスト系として、その相互作用の解析へ応用し、分子機構を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We developed a hybrid method of the fragment molecular orbital (FMO) method and the three-dimensional reference interaction site model (3D-RISM) theory, referred to as the FMO/3D-RISM method. We also derived its analytical free energy gradient formula, which allows us to evaluate the force on the solute biomolecule from the solvent distribution. We applied the method to a model system of DNA and demonstrated the validity of the method.

We investigated the mechanism of the oseltamivir binding efficiency with the wild-type and resistance-associated mutant forms of the viral influenza B neuraminidase by the combinational use of the molecular dynamics simulation and the 3D-RISM method, and clarified the origin of the resistance. The methods used in this study can efficiently treat the structural fluctuation of biomolecule and the solvation thermodynamics.

研究分野：理論化学

キーワード：電荷移動 FMO 3D-RISM 理論化学 構造揺らぎ

1. 研究開始当初の背景

生体内電子移動は最も重要な生体内化学過程であり、DNA 電荷移動もその一つである。DNA 内の電荷移動には光誘起電子移動、ホール移動等がある。光誘起電子移動はスチルベンなどの電子受容体で電子が光励起されることでエネルギー準位の高いグアニンから電子が電子受容体に移動する過程である。また、光誘起電子移動によって DNA 内に生じた正孔が移動するのがホール移動である。DNA の電荷移動過程は、定性的には十分理解されているが、DNA の構造揺らぎ、ポーラロンの形成、塩基対間のプロトン授受の効果、そして溶媒の再配向過程など検討すべき点はまだまだ多く残されている。

とくに DNA の電荷移動には溶媒(水)が大きな役割を果たしているのが特徴的である。実際に、真空状態では DNA は電気伝導性を示さないことが報告されているし、ホール移動速度は溶媒の再配向エネルギーの変化と強い関係があることが知られている。理論的には主に密度汎関数法による電荷移動過程の解析が行われており、やはり溶媒の重要性が指摘されているが、これまでの理論的アプローチでは溶媒の取り扱いが十分とは言えなかった。

2. 研究の目的

そこで本研究では溶媒効果に着目した生体内電子移動過程に関する研究を行った。本研究計画は 3D-RISM 理論を基幹として、新しい方法論を開発し、それらを用いて DNA の電荷移動過程の解析を行い、DNA の電荷移動に及ぼす構造および溶媒揺らぎの影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

まず、生体分子の全電子状態計算理論であるフラグメント分子軌道法 (FMO 法) と、生体分子の溶媒和理論である 3 次元 RISM 理論 (3D-RISM 理論) を開発する。(FMO/3D-RISM 法) さらに FMO 法の枠組みで電子移動を効率記述できる線形結合分子軌道法 (LCMO-FMO 法) と FMO/3D-RISM 法を組み合わせ手法の開発も行う。

これらの手法を DNA のモデル系への適用も行う。

また、生体分子の構造揺らぎと溶媒和を記述するために分子動力学法 (MD 法) と 3D-RISM 法を相補的に組み合わせ手法を提案する。

これらの手法を相補的にもちいることで DNA の電荷移動過程の解析を行い、溶媒効果、構造揺らぎの影響を明らかにする。

4. 研究成果

まず、溶液内分子の電子状態計算理論である 3D-RISM-SCF 法の枠組みを拡張した形式で、FMO と 3D-RISM 法の

連成手法を提案した。(FMO/3D-RISM 法) 3D-RISM-SCF 法の枠組みを踏襲することで、解析的な 1 次微分を求めることができ、生体分子の構造揺らぎを取り扱うことが可能となった。また、本手法の効率的な計算アルゴリズムの開発を行った。

さらに FMO 法の枠組みで電子移動を効率記述できる線形結合分子軌道法 (LCMO-FMO 法) と FMO/3D-RISM 法を組み合わせ手法の開発も行った。

これらの手法を DNA のモデル系への適用も行った。

一方、生体分子の構造揺らぎと溶媒和を記述するための分子動力学法 (MD 法) と 3D-RISM 法を組み合わせ、テスト系としてインフルエンザウイルスのノイラミニドースとその阻害剤であるタミフルの相互作用の解析へ応用し、タミフル耐性インフルエンザウイルス変異体と野生型のタミフルとの相互作用の違いの分子論を明らかにした。この手法では、MD 法で生体分子の構造サンプリングを行い、この構造をもとに 3D-RISM 計算を行うことで、生体分子の構造揺らぎと溶媒効果の計算効率を両立させた

本研究課題で用いた手法は DNA の電荷移動のみならず、生体内分子の電子状態変化と溶媒効果野関与する幅広い生体内過程への応用が可能であり、今後、分子デザイン・創薬等の分野への展開が期待できる。

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 13 件)

- (1) "Theoretical analysis of complex formation of *p*-carboxybenzeneboronic acid with a monosaccharide", Yuki Seno, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, *J. Mol. Liq., In press.* (2016) 査読有
- (2) "A 3D-RISM/RISM study of the oseltamivir binding efficiency with the wild-type and resistance-associated mutant forms of the viral influenza B neuraminidase", Jiraphorn Phanich, Thanyada Rungrotmongkol, Daniel Sindhikara, Saree Phongphananee, Norio Yoshida, Fumio Hirata, Nawee Kungwan and Supot Hannongbua, *Protein Science*, 25, (2016) 147-158 (DOI:10.1002/pro.2718) 査読有
- (3) "Three-Dimensional Reference Interaction Site Model Self-Consistent Field Analysis of Solvent and Substituent Effects on the Absorption Spectra of Brooker's Merocyanine", Yuichi Tanaka, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, *J. Comput. Chem.*, 36, (2015) 1655-1663 (DOI:10.1002/jcc.23980) 査読有
- (4) "Theoretical Analysis of Co-Solvent Effect

- on the Proton Transfer Reaction of Glycine in a Water-Acetonitrile Mixture ", Yukako Kasai, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, J. Chem. Phys., 142, (2015) 204103 (9pages) (DOI: 10.1063/1.4921432) 査読有
- (5) "Water-mediated forces between the nucleotide binding domains generate the power stroke in an ABC transporter", Tomoka Furukawa-Hagiya, Norio Yoshida, Shuntaro Chiba, Tomohiko Hayashi, Tadaomi Furuta, Yoshiro Sohma, Minoru Sakurai, Chem. Phys. Lett., 616-617, (2014) 165-170 (DOI: 10.1016/j.cplett.2014.10.038) 査読有
- (6) "Efficient implementation of the three-dimensional reference interaction site model method in the fragment molecular orbital method", Norio Yoshida, J. Chem. Phys., 140, (2014) 214118 (13pages) (DOI: 10.1063/1.4879795) 査読有
- (7) "Distinct configurations of cations and water in the selectivity filter of the KcsA potassium channel probe by 3D-RISM theory", Saree Phongphanphanee, Norio Yoshida (equal contribution with the 1st author), Shigetoshi Oiki, Fumio Hirata, J. Mol. Liq., 200, (2014) 52-58. (DOI: 10.1016/j.molliq.2014.03.050) 査読有
- (8) "Theoretical analysis of salt effect on intramolecular proton transfer reaction of glycine in NaCl aqueous solution", Yukako Kasai, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, J. Mol. Liq., 200, (2014) 32-37. (DOI:10.1016/j.molliq.2014.02.013) 査読有
- (9) "Massively Parallel Implementation of 3D-RISM Calculation with Volumetric 3D-FFT", Yutaka Maruyama, Norio Yoshida, Hiroto Tadano, Daisuke Takahashi, Mitsuhsa Sato, Fumio Hirata, J. Comput. Chem., 35 (2014) 1347-1355. (DOI:10.1002/jcc.23619) 査読有
- (10) "Theoretical Characterization of the "Ridge" in the Supercritical Region in the Fluid Phase Diagram of Water", Masaru Matsugami, Norio Yoshida, Fumio Hirata, J. Chem. Phys., 140, (2014) 104511 (6pages), (DOI:10.1063/1.4867974) 査読有
- (11) "Probing "ambivalent" snug-fit sites in the KcsA potassium channel using three-dimensional reference interaction site model (3D-RISM) theory", Saree Phongphanphanee, Norio Yoshida (equal contribution with the 1st author), Shigetoshi Oiki, Fumio Hirata, Pure and Applied Chem., 86, (2014) 97-104, (DOI: 10.1515/pac-2014-5018) 査読有
- (12) 続・生物工学基礎講座 バイオよもやま話「生体分子の溶媒和理論」, 吉田紀生, 生物工学会誌, 8, (2015) 481-486 査読有
- (13) "液体の統計力学理論によるチャンネルタンパクの透過現象解析", 吉田紀生, 膜, 39, (2014) 379-384 査読有
- 〔学会発表〕(計 18 件)
- (1) Theoretical study of biological processes employing statistical mechanics of molecular liquids Pure and Applied Chemistry International Conference 2016 (PACCON2016) 2016年2月10日, BITEC, Bangkok, Thai, Norio Yoshida, 招待講演
- (2) Theoretical study of ion transport in biological systems, Kasetsart University seminar, 2016年2月9日, Kasetsart University, Bangkok, Thai, Norio Yoshida, 招待講演
- (3) Multiscale implementation of 3D-RISM to the electronic structure theory being applicable for solvated biomolecules, Pacificchem2015, 2015年12月16日, Honolulu, USA, Norio Yoshida, 招待講演
- (4) Efficient Implementation of 3D-RISM Theory to the FMO Method, and Its Applications, International Meeting on Applications of Statistical Mechanics of Molecular Liquid on Soft Matter, 2014年9月15日, Kasetsart University, Bangkok, Thai, Norio Yoshida, 招待講演
- (5) 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
- (6) プロトネーションと生体分子機能の予測: 理論的アプローチ 2015年度第2回水和ナノ構造研究会 2016年3月7日, 秋保温泉, 仙台市, 吉田紀生, 招待講演
- (7) バイオマス利用に向けた酵素反応解析, 第6回CMSI研究会, 2015年12月8日, 東京大学本郷キャンパス, 文京区, 谷本勝一, 東雅大, 吉田紀生, 中野晴之, 招待講演
- (8) チャンネルタンパク質のイオン輸送経路探索・液体論によるアプローチ 分子研研究会「膜タンパク質内部のプロトン透過を考える」, 2015年4月20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
- (9) 液体の統計力学理論でみる膜チャンネルタンパク質の物質輸送「統合分析・生物化学研究特区」公開講演会, メンブレンサイエンス研究の新潮流, 2015年3月20日, 九州大学箱崎キャンパス, 福岡市, 吉田紀生, 依頼講演
- (10) 液体の統計力学理論でみる生体分子の溶媒和, 奈良先端大生体分子セミナー, 2014年11月18日, 奈良先端科学技術大学院大学, 生駒市, 吉田紀生, 招待講演
- (11) Molecular Recognition in Biomolecules

Studied by Statistical-Mechanical Integral-Equation Theory of Liquids, 兵庫県立大学大学院工学研究科物質系工学専攻・セミナー, 2014年4月21日, 兵庫県立大学・姫路キャンパス, 姫路市, 吉田紀生, 招待講演

- (12) 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
- (13) 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
- (14) 3D-RISM による KcsA チャ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, Saree Phongphananee, 老木成稔, 平田文男, 依頼講演
- (15) 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
- (16) 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
- (17) 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
- (18) 液体の積分方程式理論を中心とした, 溶液内化学・生物過程の理論化学, 島根大学教育学部自然環境教育講座研究懇話会, 2013年6月7日, 島根大学教育学部松江キャンパス, 島根県松江市, 吉田紀生, 招待講演

〔図書〕(計2件)

- (1) "Theory of Molecular Recognition and Structural Fluctuation of Biomolecules", in Terazima et al.(Ed.) "Molecular Science of Fluctuations Toward Biological Functions", Chapter 8 (Springer Science, 2016) Fumio Hirata, Norio Yoshida, Bongsoo Kim
- (2) "液体の統計力学理論による分子認識・会合過程に関する研究", 第10章・分散系の自己組織化と階層構造, 「分散系の測定・評価と設計・応用」, 株式会社テクノシステム(2016) 宮田竜彦, 吉田紀生

〔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
<https://sites.google.com/site/noriyoshida1973/research-topics>

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
中野 晴之 (NAKANO HARUYUKI)
九州大学・大学院理学研究院・教授
研究者番号: 90251363

渡邊 祥弘 (WATANABE YOSHIHIRO)
九州大学・大学院理学研究院・助教
研究者番号: 20315055

西山 桂 (NISHIYAMA KATSURA)
島根大学・教育学部・教授
研究者番号: 40283725

