

平成 21 年 6 月 5 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2005～2008

課題番号：17550032

研究課題名（和文） 有機反応活性種の研究とタンパク質化学への展開

研究課題名（英文） Studies of Organic Reactive Intermediates and its Application to the Chemistry of Proteins.

研究代表者

友田 修司 (Tomoda Shuji)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：30092282

研究成果の概要：エノラート，カルベンなどの有機反応活性種が関与する 面選択性予測理論の構築をフロンティア軌道理論および溶媒効果理論に基づいて行った．タンパク質データベースの統計解析によりタンパク質内の微弱相互作用の様式と定量解析およびペプチド結合のシス型の存在様式とその意義について理論研究を行った．

申請書に掲載の以下の 2 つのテーマについて結果をまとめた．結果をまとめながら，量子化学の基礎教育に関する教科書を 3 冊出版した．

1．溶液中における反応化学種の構造解明と面選択性予測理論の構築

位に電子求引基を有する鎖式ケトンの LiAlH_4 還元では従来提唱されていたキレーションモデルが無効なことがわかり，ジメチルエーテル溶媒中での反応遷移状態を求めたところ，実験の傾向を高精度で再現できた ($\text{B3LYP/6-311+G(d,p)}$)．この実験結果は Car-Parinello 法による溶媒を含むシミュレーションによって強く支持された．この結果を *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 4223-4226. にまとめた．また，ケトンの NaBH_4 還元反応の遷移状態をはじめとめることが出来た．この場合にもメタノール溶媒が動力学シミュレーションによって関与することが明らかとなり，溶媒が面選択性に強く関与していることが示された．この結果を *J. Phys. Chem.* に投稿してアクセプトされ印刷中の状態になっている．これらの結果はスペインで行われた物理有機国際会議，春の化学会年会などで口頭発表した．

2．タンパク質フォールディング機構の解明を目指したタンパク分子内微弱相互作用の定量評価

タンパク質のシス・トランス異性の問題を追求した．特に，シス型のペプチド結合が X 線データベースで報告されている種々の酵素タンパクの構造や機能を生み出すための役割について，統計解析を含めた画期的な解析手法を開発しながら研究を進めた．その結果を春の化学会年会で報告し，現在論文にまとめている最中である．さらにタンパク質のフォールディング機構の解明を目指して，今年度新しい分子動力学理論を発表した．この新しい手法は従来の 3 次元座標を使わず，ポテンシャルを変数にとって解析する全く新しいシミュレーション技術であり記者会見で報告した．

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	1,700,000	0	1,700,000
2006 年度	600,000	0	600,000
2007 年度	600,000	180,000	780,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,700,000	420,000	4,120,000

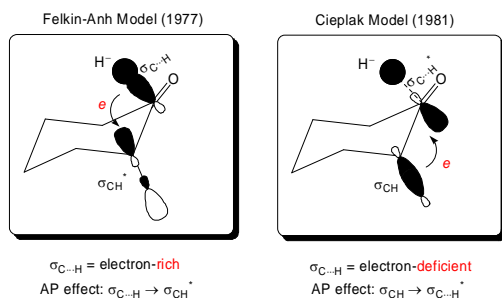
研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：量子有機化学，フロンティア軌道理論，タンパク質，生体分子

1. 研究開始当初の背景

有機化学分野においては、1980年代以来多くの面選択性モデルが提案されており、Chemical Review 誌などで活発な論争が続いていた。問題は、これまで提出され信じられてきた2つの理論モデル(Felkin-Anh もで1と Cieplak モデル)は、いずれも反応の遷移状態に着目し、試薬と基質の間に形成される結合と、それと antiperiplanar 位にある結合の超共役による遷移状態の安定化が面選択性を決めるという考え方をしている。



これまで我々は、これらの既存の理論モデルの問題点を指摘した上で、福井謙一のフロンティア軌道理論に基づいて、基質と試薬の初期状態における相互作用が面選択性を決めるとの仮定をし、新しい定量的理論モデルを構築してきた。この理論モデルをエクステリアフロンティア軌道広がりモデル (Exterior Frontier Orbital Extension Model; EFOE Model) と名づけ、多くのケトンの還元反応の面選択性を説明し、新しい反応の面選択性を予言することに成功してきた。

一方、構造生物化学分野においてはタンパク質内の微弱相互作用の解析とフォールディングプロセスの解明が今後のテーマとして残されていた。この問題に関しては、タンパク質の立体構造のシミュレーション法に関して全く新しい方法が必要とされていた。

2. 研究の目的

有機反応活性種について反応の選択性に関する理論モデルを構築し、面選択性の予測に使える概念を確立すること。タンパク質の微弱相互作用についてその様式と大きさについて新しい概念を提出すること。また、タ

ンパク質の3次元構造を支配すると考えられているペプチドのシス型配座の含有量とその役割、アミノ酸特異性などの基本的な情報をタンパク質データベースを用いて統計解析手法を使って得ること。さらに全く新しいタンパク質の立体構造をシミュレーションする理論手法を開発すること。それを用いてタンパク質の一次元構造から3次元構造を高速でシミュレートし、タンパク質のフォールディングの過程を明らかにすることなどが本申請の目的である。

3. 研究の方法

溶媒効果を含めた密度汎関数法による精密量子化学計算のみならず、Car-Parinello法およびRISM法を応用して溶媒効果の面選択性に対する様相を明らかにした。

タンパク質データベース (PDB) のすべてのデータの統計解析を行った。この解析には目的に応じて自作の解析プログラムを作成して用いた。

新しいタンパク質3次元構造のシミュレーションでは、従来の3次元座標を使わず、ポテンシャルを変数にとって解析する全く新しいシミュレーション技術である。この理論手法を使って新しい高速シミュレーションのためのコンピュータープログラムを開発した。

4. 研究成果

エクステリアフロンティア軌道広がりモデル (Exterior Frontier Orbital Extension Model; EFOE Model) を構築し、有機反応活性種を含めた面選択性の予測のためのコンピュータープログラムを作成した。この理論モデルを用いて、ほとんど例外なく面選択性が予測可能であることが示された。

位に電子求引基を有する鎖式ケトンの LiAlH_4 還元では従来提唱されていたキレーションモデルが無効なことがわかり、ジメチルエーテル溶媒中での反応遷移状態を求めたところ、実験の傾向を高精度で再現できた ($\text{B3LYP/6-311+G(d,p)}$)。この実験結果はCar-Parinello法による溶媒を含むシミュレーションによって強く支持された。この結果

を *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 4223-4226. にまとめ (論文番号 6) た. また, ケトンの NaBH_4 還元反応の遷移状態をはじめて求めることが出来た. この場合にもメタノール溶媒が動力学シミュレーションによって関与することが明らかとなり, 溶媒が面選択性に強く関与していることが示された (論文番号 12). この結果を *J. Phys. Chem.* に投稿してアクセプトされ印刷中の状態になっている. これらの結果はスペインで行われた物理有機国際会議, 春の化学会年会などで口頭発表した. また RISM 法を用いてエノラートの面選択性について検討し, 溶媒がエノラートを取り囲んでいる様子を理論的に明らかにした (論文番号 7; 下図参照)

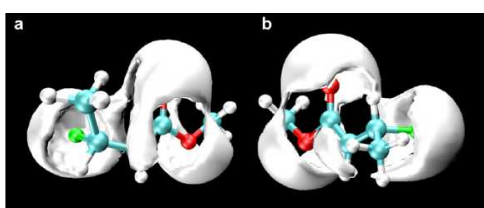
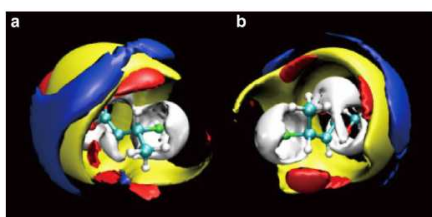


Fig. 3. Three-dimensional distribution function of ethanol hydrogen. $g(r) > 10$: (a) $\theta = 70^\circ$, (b) $\theta = 270^\circ$.

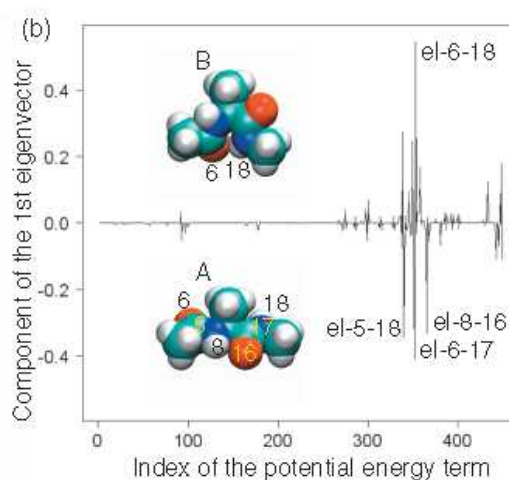
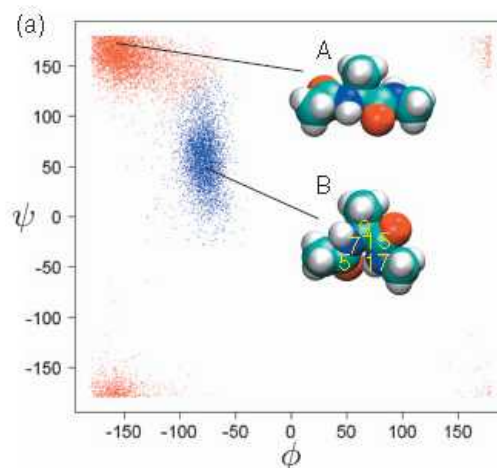


タンパク質のシス・トランス異性の問題を追求した. 特に, シス型のペプチド結合が X 線データベースで報告されている種々の酵素タンパクの構造や機能を生み出すための役割について, 統計解析を含めた画期的な解析手法を開発しながら研究を進めた (論文番号 11, 12). その結果を春の化学会年会で報告し, 現在論文にまとめている最中である. さらにタンパク質のフォールディング機構の解明を目指して (論文番号 5, 8), 今年度新しい分子動力学理論を発表した. この新しい手法は従来の 3 次元座標を使わず, ポテンシャルを変数にとって解析する全く新しいシミュレーション技術であり, 画期的な手法として各方面から注目され, 本年記者会見で報告した (論文番号 3; 下図参照).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

1. The Danishefsky pyranone puzzle: an explanation based on the exterior frontier orbital extension model. Kaneno D, Tomoda,



S., : *TETRAHEDRON LETTERS*, 50, 2009, 329-332. (査読あり)

2. The Origin of Cis Effect in 1,2-Dihaloethenes: The Quantitative Comparison of Electron Delocalizations and Steric Exchange Repulsions., Yamamoto T, Kaneno D, Tomoda S. *BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN*, 81, 2008, 1415-1422. (査読あり)

3. Perturbational formulation of principal component analysis in molecular dynamics simulation., Koyama YM, Kobayashi TJ, Tomoda S. *PHYSICAL REVIEW E*, 78, 2008, 46702-11. (査読あり)

4. The importance of lone pair delocalizations: Theoretical investigations on the stability of cis and trans isomers in 1,2-halodiazenes. Yamamoto T, Kaneno D, Tomoda S. *JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY*, 73, 2008, 5429-5435. (査読あり)

5. Direct observation of conformational folding coupled with disulphide rearrangement by using a water-soluble selenoxide Reagent - A case of oxidative regeneration of ribonuclease

a under weakly basic conditions. Iwaoka M, Kumakura F, Yoneda M, Tomoda S., JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, 144, 2008, 121-130. (査読あり)

6. Solvent effects on the diastereoselection in LiAlH₄ reduction of alpha-substituted ketones. Suzuki Y, Kaneno D., Miura M, Tomoda S., TETRAHEDRON LETTERS, 49, 2008, 4223-4226. (査読あり)

7. Theoretical study of solvent effect on diastereo selectivity in protonation of methyl 3-fluorobutanoate anion by ethanol: Application of the 3D-RISM theory. Ikuta Y, Maruyama Y, Hirata F, Tomoda S., JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE-THEOCHEM, 811, 2007, 183-190. (査読あり)

8. Equilibrium and kinetics of the folding and unfolding of canine milk lysozyme. Nakatani H, Maki K, Saeki K, Tomoda S., BIOCHEMISTRY, 46, 2007, 5238-5251. (査読あり)

9. Studies on the nonbonded interactions of divalent organic selenium. Iwaoka M, Tomoda S., JOURNAL OF SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY JAPAN, 63, 2005, 911-920. (査読あり)

10. The importance of lone pair electron delocalization in the cis-trans isomers of 1,2-dibromoethenes. Yamamoto T, Kaneno D., Tomoda S., CHEMISTRY LETTERS, 34, 2005, 1190-1191. (査読あり)

11. Physical- and bio-organic chemistry of nonbonded selenium center dot center dot center dot oxygen interactions., Iwaoka M, Tomoda S., PHOSPHORUS SULFUR AND SILICON AND THE RELATED ELEMENTS., 180, 2005, 755-766. (査読あり)

12. Experimental and theoretical studies on the nature of weak nonbonded interactions between divalent selenium and halogen atoms. Iwaoka M, Katsuda T, Komatsu H, Tomoda S., JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 70, 2005, 321-327. (査読あり)

[学会発表](計8件)

1. Suzuki, Y., Kaneno, D., Tomoda, S., "Solvent Effects of LiAlH₄ Reduction of a Substituted Acyclic Ketones", IUPAC Physical Organic Chemistry Conference, July 15, 2008, Santiago de Compostela, Spain.

2. 鈴木康光, 金野大助, 友田修司, 「NaBH₄還元の変移状態と溶媒効果」, 日本化学会第89回春季年会, 2008.3.30, 千葉, 日本大学.

3. 宮沢秀男, 金野大助, 友田修司, 「フル

タチオンペルオキシダーゼの反応機構解析のための理論計算」, 日本化学会第89回春季年会, 2008.3.30, 千葉, 日本大学.

4. 平良俊一, 金野大助, 友田修司, 「酵素タンパクにおけるシス型ペプチド結合の性質と役割の解明」, 日本化学会第89回春季年会, 2008.3.30, 千葉, 日本大学.

5. 鈴木康光, 金野大助, 友田修司, 「非環状ケトンの LiAlH₄還元におけるジアステレオ面選択性の起源の解明」, 日本化学会第88回春季年会, 2007.3.27, 東京.

6. 宮沢秀男, 金野大助, 友田修司, 「分子軌道計算法を用いて生体内酵素の過酸化物除去の反応機構解析」, 日本化学会第88回春季年会, 2007.3.27, 東京.

7. 平良俊一, 金野大助, 友田修司, 「ペプチド結合におけるトランス形優位性の研究」, 日本化学会第88回春季年会, 2007.3.27, 東京.

8. 金野大助, 友田修司, 「4-テトラヒドロフラン系のヒドリド還元における面選択性」, 第57回有機反応化学討論会, 2007.9.29, 東広島.

[図書](計3件)

1. 「基礎量子化学」友田修司著, 東大出版会, 2007, 400頁(単著)

2. 「フロンティア軌道論で化学を考える」友田修司著, 講談社, 2007, 196頁(単著)

3. 「はじめての分子軌道法」友田修司著, 講談社, 2008, 230頁.(単著)

6. 研究組織

(1)研究代表者

友田 修司 (Tomoda Shuji)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号: 30092282

(2)研究分担者

金野 大助 (Kaneno Daisuke)

東京大学・大学院総合文化研究科・助教

研究者番号: 00361593

(3)連携研究者

なし