

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月3日現在

機関番号：33905

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20550024

研究課題名（和文） 核酸の分極ポテンシャルの開発

研究課題名（英文） DEVELOPMENT OF POLARIZATION POTENTIAL OF NUCLEIC ACID

研究代表者

中川 節子 (NAKAGAWA SETSUKO)

金城学院大学・生活環境学部・教授

研究者番号：50050711

研究成果の概要（和文）：大型分子用の分極一電子最適化法プログラムPOPFITの開発を行い、核酸の分極モデルポテンシャルパラメータの決定を行った。使用したモデル分子は、三つのセグメントを含むシトシンヌクレオチドとグアニンヌクレオチド（pCpCpCとpGpGpG）である。分極モデルポテンシャルは、静電、分極、レナード・ジョーンズの三項からなる。原子電荷は静電ポテンシャル最適化法で、多中心分極率は分極一電子最適化法で求めた。モデル分子とNa<sup>+</sup>間の相互作用エネルギーを算出したところ、量子化学計算（B3LYP/6-31+G\*）結果を良好に再現することができた。

研究成果の概要（英文）：The program of polarized one-electron potential optimization method (POPFIT) for a large-scale molecule was developed, and the polarization model potential parameters of the nucleic acid were determined. The model molecules used are a cytosine nucleotide and a guanine nucleotide including three segments (pCpCpC and pGpGpG). The polarization model potential consists of three terms of electrostatic, polarization, and Lennard-Jones. Atomic charges and multicenter polarizabilities were determined by the electrostatic potential optimization method and by polarized one-electron potential optimization method, respectively. When the interaction energies between the model molecule and Na<sup>+</sup> were calculated, the quantum mechanical calculation (B3LYP/6-31+G\*) results were able to be reproduced excellently.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	100,000	30,000	130,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
2011年度	100,000	30,000	130,000
年度			0
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：分極ポテンシャル・核酸・ヌクレオチド・分子動力学

## 1. 研究開始当初の背景

古典力学 (CM) を用いる分子シミュレーションでは、これまでペアポテンシャルが使用されることが多かった。しかし、生体システムのような不均質な混合系では、多体相互作用が無視できないためにペアポテンシャルでは計算の精度が落ちる。生体システムの動的構造を理論的に解明するためには、多体相互作用を扱うことができる分極モデルポテンシャル (PMP) の開発が望まれている。

## 2. 研究の目的

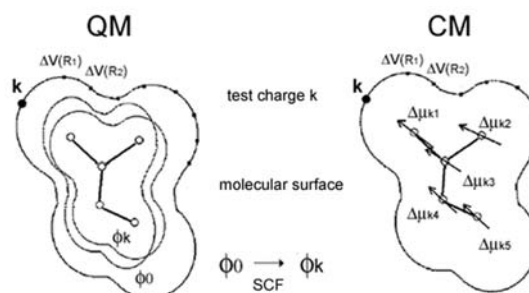
古典力学を用い計算時間が速い分極モデルポテンシャルが、電子・原子を扱い多大な時間のかかる量子力学 (QM) 計算結果をどの程度再現することができるかを検証するのが、本研究の目的である。分極一電子ポテンシャル (POP) 最適化法のプログラムを開発して、大型分子である核酸を具体的な対象として、PMP パラメータを決定する。決定したパラメータが、QM 計算より求めた相互作用エネルギーをどの程度再現するかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) POP最適化法は、量子化学計算を基に、多中心の分極率を決定する方法である。図 1 に示すように、分子表面上に 1 個のテスト電荷 ( $q_k$ ) を置いた時の電子密度変化量 ( $\Delta \rho_k$ ) に対して、分子表面上の各点において POP ( $\Delta V_k^{QM}$ ) を求める。テスト電荷は分子表面上の各点に配置し、その都度 POP を求める。POP は、テスト電荷を置かない場合の分子表面上における静電ポテンシャルとテスト電荷を置いた時の分子表面上での静電ポテンシャルの差として算出することができる。ここでは、各原子のファンデルワールス半径を 1.8 倍した分子表面を用いた。テスト電荷には +0.1e を用いた。

図 1 に示すように、多中心分極率は分子を構成する原子上に置いた誘起双極子 ( $\Delta \mu_k$ ) より求めた。具体的には、 $\pm \Delta q$  を持つ、長さ 1au の誘起双極子を原子上に配置している。テスト電荷によって生じる電場方向に等方的に分極する効果に加え、分子内で異方的に分極する効果も取り込む目的で、誘起双極子間の相互作用効果も取り込んでいる。ただし、結合を形成する原子上の誘起双極子間の相互作用はダンピングしている。分子表面の POP を再現するように、誘起双極子、すなわち多中心分極率を最適化する。

(2) 分極一電子ポテンシャル最適化プログラム POPFIT を、大型分子にも適用できるように変数の次元を上げるなど大幅な改良を



$$\Delta V_k^{QM}(\mathbf{R}_i) = \int \frac{\Delta \rho_k(\mathbf{r}')}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}'$$

$$\Delta V_k^{CM}(\mathbf{R}_i) = \sum_j \frac{\Delta q_{kj}}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}_j|}$$

$$\chi^2 = \sum_k \sum_i^L [\Delta V_k^{QM}(\mathbf{R}_i) - \Delta V_k^{CM}(\mathbf{R}_i)]^2$$

図 1 分極一電子最適化法概念図及び式

行った。POPFIT プログラムは、3084 行の FORTRAN プログラムである。量子化学計算プログラム Gaussian03 で計算した分子表面における静電ポテンシャルを入力データとして、多中心分極率を最適化する。最適化には、Levenberg-Marquardt 法を用いている。

POPFIT プログラムでは、様々な多中心分極モデルを取り扱うことができる。電場方向に等方的に分極する原子分極率モデル、結合軸方向に生じる異方的な分極を取り込むボンド分極率モデル、両者を組み合わせたモデルなどである。等方的な分極に加え、分子内誘起双極子間の影響を取り込むことで、異方的な分極を取り込むモデル (IMID) もある。更に、分子内誘起双極子一点電荷の影響を取り込むことも可能である。

本研究では、IMID モデルを用いた。誘起双極子同士が近接する場合、分極カastrophe を起こす可能性がある。POPFIT では、各種ダンピング関数を取り込み、解析するルーチンも組み込まれている。

POPFIT プログラム開発では、入力データを簡素化するルーチンを加える改良も行っている。

(3) 図 2 に示すような三つのヌクレオチドを含むモデル分子 (pCpCpC と pGpGpG) の量子化学計算を行い、分極項の多中心分極率パラメータの決定を行った。モデル分子の構造は、タンパク質データベース (PDB-ID: 1ZF1) より得たもので H 原子を最適化している。

POP 最適化の参照とする量子化学計算には、B3LYP/6-31+G\* を使用した。計算には、Gaussian 03 を用いた。

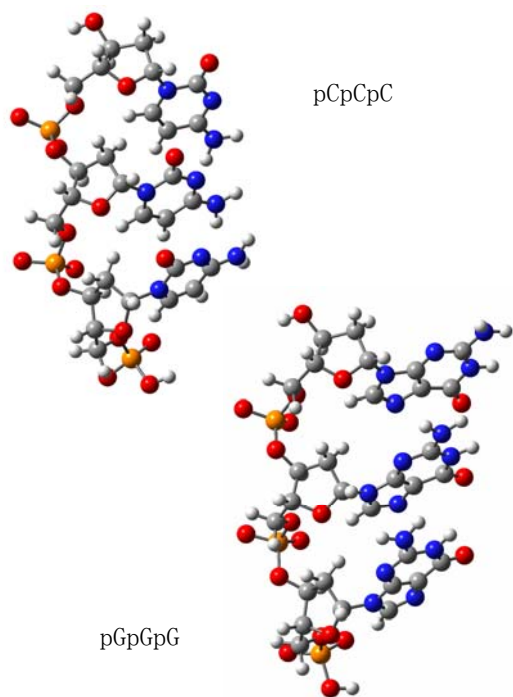


図2 シトシヌクレオチドモデル (pCpCpC) とグアニヌクレオチドモデル (pGpGpG)。Hは白、Cは灰、Nは青、Oは赤、Pは橙色で表示。

(4) PMP 関数は、静電(ES)、分極(PL)、レナード・ジョーンズ(LJ)の各項よりなる。ES項のパラメータである点電荷は、ESP最適化法で求めた。PL項はPOP最適化法で多中心分極率パラメータを求めた。LJ項は、ペアポテンシャルで使用されてきた値を基本的に用い、量子化学計算で求めた相互作用エネルギーを参照として調整した。参照とする分子のQM計算には、B3LYP/6-31+G\*を使用した。

PMPの計算には、誘起双極子を取り扱うことができる分極モデルポテンシャルプログラムIDFFを開発した。IDFFプログラムは、2323行のFORTRANプログラムである。入力データは、分子の座標、分子トポロジー、ES・PL・LJ項の各種パラメータで、分子間相互作用エネルギーを算出する。分極エネルギーはセルフコンシステントに求めている。

#### 4. 研究成果

(1) 原子種別の5種類の多中心分極率パラメータを求めた。(表1) 分子内誘起双極子の相互作用を含むIMIDモデルでは、近接する原子間において相互作用をダンピングする必要がある。小型分子ではシンプルなダンピングモデルでも良好な結果が得られている。分子内誘起双極子間の相互作用は、結合を形成している原子間(1-2)では1/10にダ

分子	id-id	H	C	N	O	P	%dev
pCpCpC	-	2.3	5.2	9.0	6.7	10.4	19.8
	1-2 0.1	1.8	6.1	8.9	6.6	10.7	17.9
	1-3	1.7	5.9	8.5	6.9	9.2	13.9
	1-4	1.9	5.6	7.8	6.8	9.4	13.0
	1-all	2.4	5.2	8.9	7.5	7.8	9.5
pGpGpG	-	1.8	4.7	9.2	8.4	2.1	21.8
	1-2 0.1	1.4	5.7	8.9	7.9	3.8	19.7
	1-3	1.3	6.9	6.9	6.9	6.6	14.6
	1-4	1.5	6.3	6.9	6.8	7.3	13.2
	1-all	2.4	4.3	8.5	8.9	3.2	10.7

表1 最適化された5種類の多中心分極率 (au)

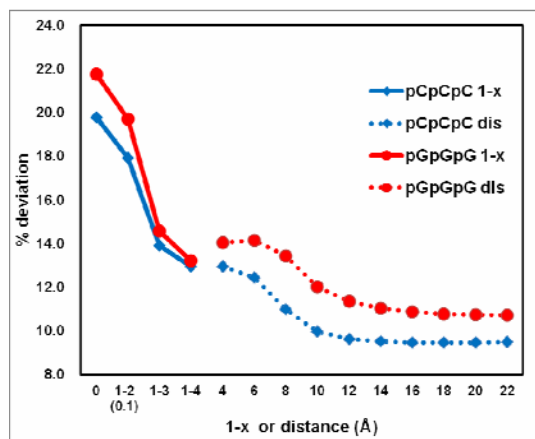


図3 分子内の誘起双極子-誘起双極子相互作用を導入した場合の影響

ンピングし、その他(1-3以上)はダンピングしないで含めた方がよいという結果であった。同様のシンプルダンピングをpCpCpCとpGpGpGに適用した。表1には、誘起双極子間(id-id)の相互作用を含めない原子分極率の最適化の結果および1-2の誘起双極子相互作用を1/10にダンピングした結果を示した。更に、1-3、1-4、全ての誘起双極子相互作用を取り込んだ場合の最適化の結果も示した。POPの平均二乗偏差(rmsd)を%で示したもの(%dev)も示した。(表1、図3) 原子分極率のみの取り込みで偏差は約20%まで減少する。分子内誘起双極子間の相互作用の取り込みの効果は全体で9-11%であるが、1-2、1-3、1-4の取り込みの効果は大きい。図3には、誘起双極子間の距離による取り込みの結果も示した。12-14Åあたりまで徐々に影響していることが分かる。このように、H、C、N、O、Pの僅か5種類の分極率パラメータでもかなり良い最適化の結果が得られた。

pCpCpC と pGpGpG 別に最適化を行ったが、1-4 までを含めた分極率は類似した値に収束している。さらに検討する必要があるが、塩基の違いがあってもリン酸基と糖部分は同一のパラメータの使用が可能であると推測される。

図 4 には、分子内の誘起双極子-点電荷相互作用を導入した場合の影響を示した。横軸は誘起双極子-点電荷間の距離を示しており、その距離以内の相互作用は含めないことを表している。点電荷の影響は大きく、25 Å 程度離れていても最適化結果に悪い影響を及ぼす。分子内誘起双極子-誘起双極子相互作用は分極異方性を導入するために必要であるが、分子内誘起双極子-点電荷相互作用は含める必要がないことが分かる。

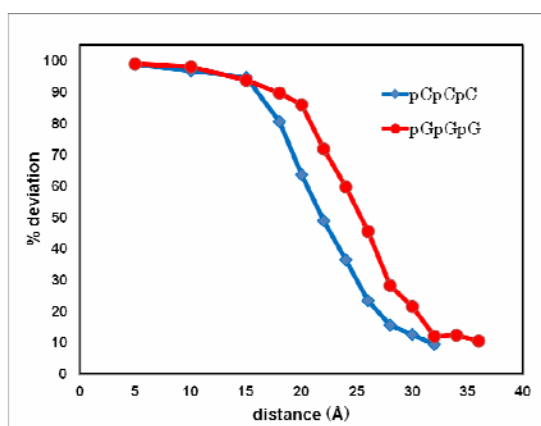


図 4 分子内の誘起双極子-点電荷相互作用を導入した場合の影響

(2) 生体内では、リン酸基を含むヌクレオチドはマイナスにイオン化しており、しばしば、カウンターイオンとして  $\text{Na}^+$  が近接している。 $\text{Na}^+$  近接部分はかなり分極が誘導されると推定される。 $\text{Na}^+$  が分子表面に近接するモデルを用いて、PMP が量子化学計算をどの程度再現することができるかを検討した。

図 5 では、pCpCpC 分子表面に  $\text{Na}^+$  が近接した場合の相互作用エネルギーをプロットした。ヌクレオチドを構成する原子のファンデルワールス半径を 1.8 倍した分子表面に、 $\text{Na}^+$  は配置されている。 $\text{Na}^+$  の分極率は、MP2/6-311++G(2d, 2p) で求めた値 0.8 au を用いた。回帰直線からも、PMP (ES+PL+LJ) が QM 計算を非常によく再現しているのが分かる。

図 5 には、静電項のエネルギー (ES) も示した。ES 項も相関はよいが、バラツキは ES+PL+LJ より大きい。どの配置でも PL は 20 kcal/mol 程度あり、この系では静電エネルギーに分極エネルギーを加えることではじめて、QM の結果を再現することができることがわかる。 $\text{Na}^+$  が 1.8 倍のファンデルワールス

半径上にあるため、LJ は僅かに反発に寄与するのみである。

尚、B3LYP/6-31+G\* の QM 計算は、実行した百数十点の内、およそ 1/4 が収束しなかったが、PMP 計算は短時間に収束している。未収束のデータは当然ながら図 5 には示していない。また、ここには示さなかったが、pGpGpG でも図 5 と同様に再現性の良い結果が得られている。

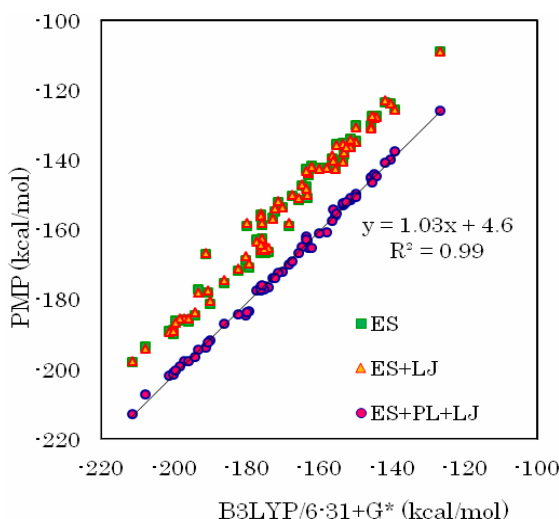


図 5 pCpCpC- $\text{Na}^+$ 系におけるPMPのQM相互作用エネルギーの再現性

(3) ヌクレオチドと水分子との相互作用に関して、PMP の再現性を検討した。

水の多中心分極率は、B3LYP/6-31+G\* を参照として、IMID モデルを用い POPFIT で最適化した。H は 1.0 au、O は 4.5 au であった。点電荷は ESP 最適化法で求めた値を使用した。LJ パラメータは、QM 計算を再現するよう調整した。二体のポテンシャルでは、水分子の H 上には、LJ パラメータは設置しないか非常に小さい値を用いることが多いが、PMP では H 上にも LJ パラメータを設置する必要があった。最終的に得られた H のパラメータは、 $r_{\min}$  が 0.7 Å、 $e_{\min}$  が -0.046 kcal/mol であった。

pCpCpC 分子の表面に 26 個の水分子を配置し、pCpCpC 分子は固定して、水分子 26 個の同時構造最適化を数十ステップ行った。この安定構造を使用して、pCpCpC-水系の相互作用エネルギーを求めた。

図 6 には、pCpCpC 分子上に水分子 1 個が近接した場合の PMP と QM の相互作用エネルギーをプロットした。PMP は QM の結果をよく再現している。ES 単独の場合も、多少バラツキはあるが、QM の結果をよく再現しているといえる。図 6 において LJ 項が不安定化に寄与している水の配置では、いずれも水分子は pCpCpC と水素結合を結合している。水素結合を形成する構造では、原子間距離が短く、分

極によるエネルギーも大きくなる。これをある程度相殺するためにも適切な原子間反発を導入する必要がある。PMP では、水分子の H 原子上にも LJ パラメータを設置し、水素結合エネルギーを適切に評価する必要があることが分かった。

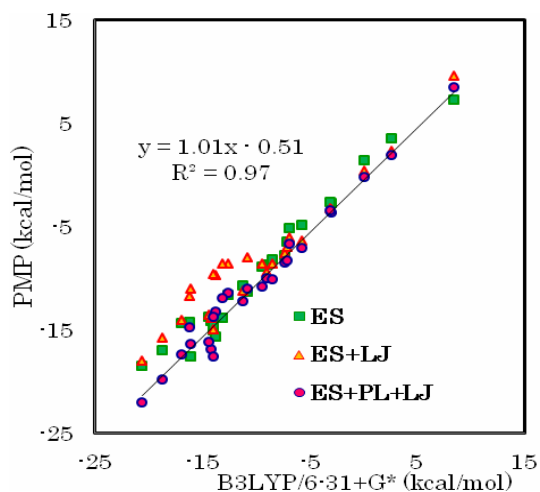


図 6 pCpCpC-水系における PMP の QM 相互作用エネルギーの再現

以上まとめると、大型分子用の POP 最適化プログラム POPFIT の完成によって、任意の分子の多中心分極を決定することが可能となった。静電ポテンシャル最適化法による点電荷と LJ パラメータを組み合わせることで、全 PMP パラメータを準備することができる。求めた PMP は、強い相互作用がある場合でも適用可能で、量子化学計算結果をよく再現する。

## 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)

[学会発表] (計 1 件)

- ① 中川節子、核酸の分極ポテンシャルの開発、理論化学討論会、2011 年 5 月 13 日、岡山

[その他]

ホームページ等

<http://www.kinjo-u.ac.jp/naka/RESEARCH/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中川 節子 (NAKAGAWA SETSUKO)  
 金城学院大学・生活環境学部・教授  
 研究者番号：50050711