

プロジェクト名(タイトル):

## 電位依存性イオンチャネルの分子動力学シミュレーション

利用者氏名:

○近藤 寛子(1)

理研における所属研究室名:

(1)生命機能科学研究センター 計算分子設計研究グループ

## 1. 本プロジェクトの研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

フラボノールは抗酸化活性を持つことから、生体内における酸化ストレスを抑制する効果が期待される。分子のラジカル捕捉能の評価については様々な手法が存在するが、実験環境や手法により結果が異なるといった課題がある。近年では、計算機やソフトウェアの性能向上により、理論的にラジカル捕捉能を評価する手法が確立されつつある。その一つが、quantum mechanics-based test for overall free radical scavenging activity (QM-ORSA)法である。QM-ORSA法をフラボノールに適用する上で課題となるのは、考慮すべき分子の配座の数が多数存在することである。本研究では、3種類のフラボノール、ミリセチン、ケルセチン、ケンペロールを対象に、配座の違いが分子の科学的特性に与える影響について検討した。申請時の研究テーマとは異なっているが、今年度はイオンチャネルに関する研究の進展がほとんどなかったため、このテーマについて報告する。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

密度汎関数法(DFT)の解析は全て M06-2X/6-311++G(d,p)の条件で行い、ソフトウェアには Gaussian16 を用いた。ラジカルの計算には RODFT を用いた。配座探索には Conflex を用いた。配座探索で得られた各配座について、気相中および水中環境で DFT による構造最適化を行い、自由エネルギー値から解析対象とする構造を決定した。ラジカル捕捉能に関わる化学的特性として、各ヒドロキシ基についての結合解離エネルギー(BDE)および pKa, および各分子についてのイオン化エネルギー(IE)を計算した。pKaの計算にはフィッティングパラメータ法を用いた。

## 3. 結果

Conflex による配座探索の結果、ミリセチン、ケルセチン、ケンペロールでそれぞれ 25, 23, および15個の配座が得られた。これらについて気相中および水中環境で DFT による構造最適化を行ない、自由エネルギーから見積もられた存在確率により解析対象とする配座を絞った。その結果、気相中ではミリセチンで4個、ケルセチンで6個、ケンペロールで4個、水中ではミリセチンで6個、ケルセチンで8個、ケンペロールで4個が解析対象となった。

気相中における BDE の計算の結果、ミリセチンおよびケルセチンで C4' のヒドロキシ基の値が最小となった。これは隣接するヒドロキシ基によるラジカルの安定化に起因すると考えられる。ケンペロールでは C3 のヒドロキシ基の BDE が最小となったが、HOO ラジカルに対するラジカル捕捉反応の $\Delta G$ が高いことから、FHT 機構によるラジカル捕捉は気相中では起こらないことが示唆された。

pKa の計算結果からは、pKa は配座に関係なく、ミリセチンでは C4' のヒドロキシ基、他の2つの分子では C7 のヒドロキシ基が生理条件下で脱プロトン化している可能性が高い。pKa の値はミリセチン、ケルセチン、ケンペロールの順となり、これは BDE と同様、隣接するヒドロキシ基による安定化に起因すると考えられる。また、A,C 環のヒドロキシ基の pKa は3つの分子でほぼ同一の値となっており、A, C 環のヒドロキシ基の pKa は B 環の化学構造の影響を受けないことが示唆される。

水中における IE の計算結果からは、IE もまた配座の影響を受けないことがわかった。IE の値は3つの分子でほぼ同様となった。

4. まとめ

本研究では、3種類のフラボノイドについて、配座の違いがラジカル捕捉能に関わる化学的特性に与える影響について解析した。その結果、BDE, pKa, IEについては配座の違いの影響をほとんど受けないことがわかった。気相中と水中では最安定配座が異なっていたことから、各環境において構造最適化を行い、最安定配座についてラジカル捕捉能を評価すれば良いと思われる。また、BDE と pKa については、B 環の化学構造は A,C 環の pKa に影響しないことが示唆された。

5. 今後の計画・展望

今後は動力学解析および溶媒を変えた場合の解析を行うとともに、他のポリフェノール分子についても同様の解析を行い、A,C 環の化学構造の違いや官能基の影響についても解析を行いたい。

2022年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

1. Negative fragmentation approach on depolarization effect of neighboring residue on hydrogen bond in  $\pi$ -helix"  
Hiroko X. Kondo\*, Haruki Nakamura, and Yu Takano\*  
*Chemical Physics Letters* **815**, 140361, February **2023**
2. "Prediction of protein function from tertiary structure of the active site in heme proteins by convolutional neural network"  
Hiroko X. Kondo\*, Hiroyuki Iizuka, Gen Masumoto, Yuichi Kabaya, Yusuke Kanematsu, and Yu Takano\*  
*Biomolecules* **13**(1), 137, January **2023**
3. "Conformational preference of flavonols and its effect on the chemical properties involved in radical scavenging activity"  
Hiroko X. Kondo\* and Yu Takano\*  
*Chemistry* **4**, 1123-1135, September **2022**
4. "Elucidation of the correlation between heme distortion and tertiary structure of the heme-binding pocket using a convolutional neural network"  
Hiroko X. Kondo\*, Hiroyuki Iizuka, Gen Masumoto, Yuichi Kabaya, Yusuke Kanematsu\*, and Yu Takano\*  
*Biomolecules* **12**(9) 1172, August **2022**
5. "Depolarizing effects in hydrogen bond energy in  $3_{10}$ -helices revealed by quantum chemical analysis"  
Hiroko X. Kondo\*, Haruki Nakamura, Yu Takano\*  
*International Journal of Molecular Science* **23**(16), 9032, August **2022**