

量子化学計算によるアミノ酸の軌道エネルギーと親媒性に関する研究

化学技術部

材料技術部 ナノ材料チーム

深 澤 宜 行

藤 井 寿

上 元 好 仁

吉 岡 謙

アミノ酸の HOMO, LUMO の軌道エネルギーと親媒性との相関を調べるため、アミノ酸 20 種のそれらの真空中と水中における軌道エネルギーを計算した。計算は AM1 法, PM3 法及び PM5 法により半経験的分子軌道を用いて計算した。それぞれの方法の計算結果から、方法相互の相関や真空中と水中での軌道エネルギーの差を求めた。HOMO では AM1 法との相関は PM3 より PM5 が高い結果が得られた。LUMO では AM1 法と PM5 法は相関は見られなかった。また、アミノ酸の HOMO の軌道エネルギーと親媒性との相関を調べた。LUMO の軌道エネルギーは相関性がほとんど見られなかった。PM5 法で計算した水溶媒中の HOMO の軌道エネルギーの相関性は最も良かった。

キーワード：アミノ酸，量子化学計算，軌道エネルギー，HOMO，LUMO，AM1，PM3，PM5，親媒性

1 はじめに

タンパク質の性質・機能はアミノ酸の配列により決定づけられている¹⁾。特に、タンパク質の立体構造がその機能を決めていると考えられ、構造決定を中心にその機能、性質が研究がされている²⁾。一方、遺伝子レベルの DNA 配列から決定されるタンパク質からは一義的にはその立体構造が決められない。そのため、タンパク質のアミノ酸の配列から機能予測をしているのが実状である。アミノ酸の配列からのタンパク質の機能予測は、個々のアミノ酸に電気陰性度等の物性値を当てはめた DFT 法やエントロピー法等の様々な方法が提案されている^{3),4),5)}。しかし、決定的な方法が出されていないのが現状と思われる。

こうした中、沼尾らはアミノ酸の側鎖に注目し、アミノ酸の様々な物性値を当てはめ、それら物性の数値データを当てはめたアミノ酸の配列データの離散フーリエ変換を行うことで、いくつかの特異的なタンパク質について計算し、タンパク質の活性や機能の説明に成功している^{6),7),8)}。アミノ酸の物性データとして、Lacey らの親媒性⁹⁾、マリケンの電気陰性度¹⁰⁾、ピアソンのハードネス値¹¹⁾を用い、この中で、タンパク質の活性を見いだすのに適当な物性データとして Lacey の親媒性が良いことを報告している。

アミノ酸の親媒性は水やアルコール等の非水溶媒への溶解性のデータをもとに多くの研究者が様々なデータを提出している^{12),13),14),15)}。実験はアミノ酸の水や水-エチルアルコール混合溶媒やオクタノール等の非水溶媒への溶解をもとにもとめられている。親媒性の違いはアミノ酸の側鎖

の違いに由来している。

ここでは、アミノ酸の側鎖の違いはアミノ酸の HOMO や LUMO の軌道エネルギーの違いと関係づけられるのではないかと考え、これらアミノ酸の軌道エネルギーと親媒性との関係を検討した。

2 計 算

20 種のアミノ酸の HOMO, LUMO の軌道エネルギー計算は半経験的分子軌道法で、AM1 法, PM3 法および PM5 法（以下は AM1, PM3, PM5 と記す）により、計算ソフト MOPAC (FUJITSU MOPAC2002) を用いて計算した。計算は以下のコマンドを入力して行った（入力コマンド：EF GNORM=0.01 MMOK GEO-OK AM1 PRECISE）。

また、水の溶媒の効果を見積もるための計算を別途に行った。水溶媒影響を見るための計算にはコマンド以外にさらに EPS=78.4 を加えて行った。ここで 78.4 の値は水の誘電率である。これら入力コマンドについては平野¹⁶⁾や MOPAC のソフトの付属書に詳しくかかれている¹⁷⁾。

3 結果と考察

3. 1 アミノ酸の軌道エネルギー

半経験的分子軌道法の AM1, PM3 および PM5 法による真空中と水中の各アミノ酸の HOMO, LUMO の軌道エネルギーの計算結果を表 1～表 3 に示す。AA はアミノ酸の項目を 1 文字表記している。アミノ酸分子の最高被占軌道 (HOMO)、最低空軌道 (LUMO) の真空中ならびに水中の軌道エネルギーはそれぞれ添え字 v_{aq} で示している。ア

ミノ酸の項は上から W のトリプトファンから D のアスパラギン酸までの順序は Lacey の親媒性データの順序に従った。

イオン化エネルギー (HOMO の絶対値) で見ると, AM1 法は PM3 及び PM5 法にたいして高い値を与えている。PM3 は平均して AM1 の 44%, PM5 は AM1 の 64% であった。PM5 法は AM1 法と PM3 法の中間の値が計算で得られた。このことは, PM5 法のイオン化エネルギーは高めに計算されることが考えられる。

表 4 に AM1 法, PM3 法および PM5 法でのアミノ酸の水溶媒中での HOMO と LUMO の軌道エネルギーの安定化エネルギーの計算結果を示す。真空中に対する水溶媒中での HOMO および LUMO の軌道エネルギーの安定化は以下の式から求めた。

$$\Delta \varepsilon_{\text{HOMO}} = \varepsilon_{\text{HOMO}_{\text{aq}}} - \varepsilon_{\text{HOMO}_{\text{v}}} \quad (1)$$

$$\Delta \varepsilon_{\text{HOMO}} = \varepsilon_{\text{LUMO}_{\text{aq}}} - \varepsilon_{\text{LUMO}_{\text{v}}} \quad (2)$$

HOMO の安定化エネルギーは PM5 が全体に安定化を示し, PM3, AM1 の順であった。部分的には AM1 に対し PM3 で W, H, R, N が小さく, PM3 に対し PM5 は W, H, G, S, N のアミノ酸で安定化が大きい結果であった。これらで共通するのは W, H, N のアミノ酸で, W, H は側鎖に窒素を含む芳香族ヘテロ環で, N はアミド基を持っている。これら

の基は水との相互作用で, 不安定な計算結果を与えていることが考えられる。分子モデルはプロトンを窒素に付与する必要が考えられる。

表 2 アミノ酸(AA)の PM3 法による真空中と水中の HOMO, LUMO の軌道エネルギー (添字 v:真空,aq:水中)

AA	軌道エネルギー/eV			
	HOMO _v	LUMO _v	HOMO _{aq}	LUMO _{aq}
W	-8.60626	-0.15590	-8.52353	0.69157
F	-9.67373	0.15959	-9.86785	0.03338
L	-9.68971	0.95372	-10.02582	0.70074
I	-9.80068	0.75619	-10.05132	0.67976
Y	-9.13843	0.18665	-9.35144	0.62414
M	-8.91929	0.34053	-9.75220	0.67088
V	-9.84270	1.01976	-10.12992	0.66379
P	-9.48189	-0.78396	-10.08219	0.62857
C	-9.42754	0.07655	-9.98585	0.03814
A	-9.86313	0.97338	-10.08520	0.70477
H	-9.55046	0.34285	-9.53103	0.57786
T	-9.88338	0.82150	-10.15195	0.62286
Q	-9.95233	0.58996	-9.90731	0.64603
G	-9.86635	0.88203	-10.09086	0.82284
E	-9.63040	1.09891	-10.14333	0.61992
S	-9.99376	0.65398	-10.12066	0.72547
R	-9.30133	0.85298	-9.58691	0.51582
N	-9.85943	0.84105	-9.78686	0.75452
K	-9.63040	1.09891	-10.14333	0.61992
D	-10.04318	0.67500	-10.29043	0.65310

表 1 アミノ酸(AA)の AM1 法による真空中と水中の HOMO, LUMO の軌道エネルギー

AA	軌道エネルギー/eV			
	HOMO _v	LUMO _v	HOMO _{aq}	LUMO _{aq}
W	-8.54599	0.16808	-8.75470	0.20503
F	-9.84916	0.00254	-9.77980	0.01572
L	-10.45796	0.67994	-10.51471	0.73728
I	-10.35268	0.83190	-10.36533	0.77849
Y	-9.17704	0.14184	-9.29317	0.03012
M	-9.31603	0.50397	-9.40269	0.48608
V	-10.44759	0.74134	-10.44188	0.66910
P	-10.20935	0.73821	-10.19920	0.76908
C	-9.14559	0.59868	-9.86885	0.46121
A	-10.56463	0.86480	-10.38054	0.78754
H	-8.54599	0.55554	-9.31679	0.61788
T	-10.36205	1.02432	-10.41915	0.69006
Q	-10.57146	0.75555	-10.40345	0.54747
G	-10.43146	0.83598	-10.41708	0.87516
E	-10.34969	0.46756	-10.42276	0.75316
S	-10.59339	0.86646	-10.43436	0.73980
R	-9.49223	0.90548	-9.80869	0.62759
N	-10.50820	0.57097	10.48000	0.79981
K	-9.89553	0.84605	-10.28055	0.60859
D	-10.87822	0.50007	-10.70717	0.76036

表 3 アミノ酸(AA)の PM5 法による真空中と水中の HOMO, LUMO の軌道エネルギー

AA	軌道エネルギー/eV			
	HOMO _v	LUMO _v	HOMO _{aq}	LUMO _{aq}
W	-8.48555	0.06131	-8.51136	-0.18006
F	-9.46430	-0.05317	-9.53029	-0.28259
L	-9.93967	-0.04284	-10.10878	-0.25014
I	-9.92473	-0.03423	-10.09354	-0.24212
Y	-8.99415	-0.10732	-9.09753	-0.30163
M	-8.99500	-0.12445	-9.25399	-0.32625
V	-9.89386	0.02725	-10.15843	-0.27887
P	-9.71583	0.13283	-9.89971	-0.28703
C	-9.65090	-0.22363	-9.89492	-0.35490
A	-10.12239	0.60231	-10.29951	-0.29617
H	-9.21278	0.49152	-9.25216	-0.10562
T	-9.96704	-0.23881	-10.14607	-0.42096
Q	-10.22492	-0.16465	-10.35803	-0.40813
G	-10.10900	-0.04954	-10.29447	0.82816
E	-10.25120	-0.27122	-10.36606	-0.46827
S	-10.05103	-0.23192	-10.32992	-0.47087
R	-9.48560	-0.16067	-9.63406	-0.28290
N	-10.02917	-0.10610	-10.42770	-0.47021
K	-9.49569	-0.11098	-9.70134	-0.28352
D	-10.41575	-0.38713	-10.44806	-0.49293

図1と図2に HOMO と LUMO の軌道エネルギーのそれぞれの AM1 法に対する PM3 法と PM5 法の計算結果をそれぞれ示す。AM1 の HOMO と PM3 と PM5 のそれぞれの HOMO との関係は AM1 vs. PM3 で相関係数 r は 0.831 で、AM1 vs. PM5 で 0.904 であった。AM1 の LUMO と PM3 と PM5 のそれぞれの LUMO との関係は AM1 vs. PM3 で相関係数 r は 0.459 で、AM1 vs. PM5 で 0.037 であった。LUMO の AM1 と PM3 の相関は低い結果である。

一方、LUMO での AM1 と PM5 の相関はほとんど無い結果であった。AM1 法での HOMO と LUMO の絶対値で比べると、アミノ酸、T を除いて、PM3 法ではアミノ酸、E,K を除いて、の 10%以下であった。水溶媒中では、全ての計算方法でアミノ酸の LUMO は HOMO の 10%以下であった。このことは、電気陰性度やハードネスの値は HOMO の値が主に寄与していることが考えられる。

表4 AM1 法, PM3 法およびPM5 法でのアミノ酸の水溶媒中での HOMO と LUMO の軌道エネルギーの安定化エネルギーの値(親媒性の項の括弧内, 中: 中性, 酸: 酸性, 塩: 塩基性)

AA	親媒性	$\Delta \varepsilon_{\text{HOMO}} / \text{eV}$			$\Delta \varepsilon_{\text{LUMO}} / \text{eV}$		
		AM1	PM3	PM5	AM1	PM3	PM5
W	疎水性	-0.20871	0.08273	-0.02581	0.03695	0.84747	-0.24137
F	疎水性	0.06936	-0.19412	-0.06599	0.01318	-0.12621	-0.22942
L	疎水性	-0.05675	-0.33611	-0.16911	0.05734	-0.25298	-0.20730
I	疎水性	-0.01265	-0.25064	-0.16881	-0.05341	-0.07643	-0.20789
Y	親水性(中)	-0.11613	-0.21301	-0.10338	-0.11172	0.43749	-0.19431
M	疎水性	-0.08666	-0.83291	-0.25899	-0.01789	0.33035	-0.20180
V	疎水性	0.00571	-0.28722	-0.26457	-0.07224	-0.35597	-0.30612
P	疎水性	0.01015	-0.60030	-0.18388	0.03087	1.41253	-0.41986
C	親水性(中)	-0.72326	-0.55831	-0.24402	-0.13747	-0.03841	-0.13127
A	疎水性	0.18409	-0.22207	-0.17712	-0.07726	-0.26861	-0.89848
H	親水性(塩)	-0.77080	0.01943	-0.03938	0.06234	0.23501	-0.59714
T	親水性(中)	-0.05710	-0.26857	-0.17903	-0.33426	-0.19864	-0.18215
Q	親水性(中)	0.16801	0.04502	-0.13311	-0.20808	0.05607	-0.24348
G	疎水性	0.01438	-0.22451	-0.18547	0.03918	-0.05919	0.87770
E	親水性(酸)	-0.07307	-0.51293	-0.11486	0.28560	-0.47899	-0.19705
S	親水性(中)	0.15903	-0.12690	-0.27889	-0.12666	0.07149	-0.23895
R	親水性(塩)	-0.31646	-0.28558	-0.14846	-0.27789	-0.33716	-0.12223
N	親水性(中)	0.02820	0.07257	-0.39853	0.22884	-0.08653	-0.36411
K	親水性(塩)	-0.38502	-0.51293	-0.20565	-0.23746	-0.47899	-0.17254
D	親水性(酸)	0.17105	-0.24725	-0.03231	0.26029	-0.02190	-0.10580

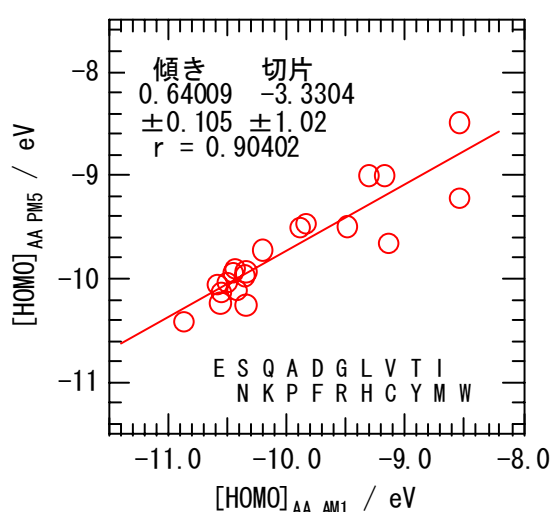


図1 アミノ酸の HOMO の軌道エネルギーの AM1 法に対する PM5 法のプロット。

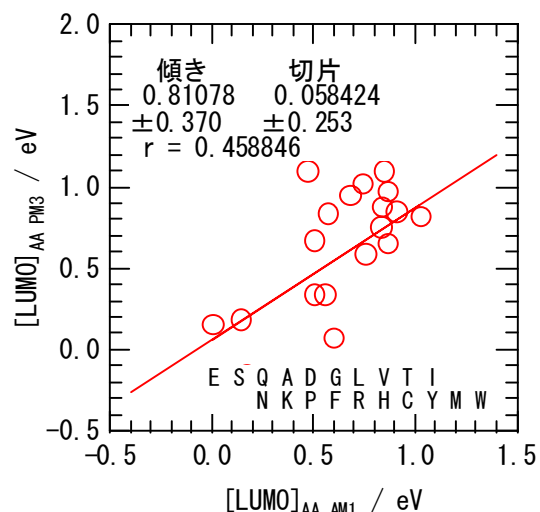


図2 アミノ酸の LUMO の軌道エネルギーの AM1 法に対する PM3 法のプロット。

3. 2 親媒性と軌道エネルギー

親媒性, (HP:Hydrophobicity) については多くの研究者の様々なデータが報告されている^{9),12),~15)}。このうち, Lacey (L)ら⁹⁾を始めとする主な HP のデータを表4に示す。図3には Lacey らの HP に対する他の研究者の HP のデータをプロットした結果を示す。図中の a 項は3文字表記の, b 項は同じく1文字表記のそれぞれのアミノ酸である。順序は Lacey の HP の値の小さい方から順に並べている。アミノ酸は側鎖の違いにより, 疎水性 (A, F, G, I, L, M, P, W) と親水性 (S, TC, Y, K, R, H, D, E) の二つに分けられる。さらに親水性アミノ酸は中性 (S, T, C, Y) と酸性 (D, E), 塩基性 (K, R, H) とに分けられる。Lacey の親媒性データはトリプトファン W が最も疎水性でアスパラギン酸 G が最も親水性であることを示している。

Lacey のデータと他のデータとの相関性を求めた結果は K&D (J. Kyte and R.F. Doolittle)¹²⁾は-0.72, W&W(W.C. Wimley and S.H. White)¹³⁾は-0.80, H&H(T. Hessa, H. Kim et al.)¹⁴⁾は 0.74, BI(S. D. Black)¹⁵⁾は-0.92 であった。HP は測定方法により違いが見られるが, Lacey と BI との相関は良く取れていることが分かった。これらのことは Lacey の HP データは他の研究データとの相関は比較的良く取れているものと考えられる。

ここでは, タンパク質の機能を HP 以外のアミノ酸の特性データ, たとえば電気陰性度, ハードネス, ソフトネス等から求めることを考えて, アミノ酸の軌道エネルギー

ϵ_{HOMO} , ϵ_{LUMO} と Lacey の HP データとの関係を調べた。電気陰性度, ハードネス, ソフトネスは HOMO, LUMO

表5 20 種のアミノ酸に対する種々の Hydrophobicity

Amino acid.		Hydrophobicity				
a	b	L	K&D	W&W	H&H	BI
Trp	W	2.57	-0.90	1.85	0.30	0.878
Phe	F	2.64	2.80	1.13	-0.32	1.000
Leu	L	3.29	3.80	0.56	-0.55	0.943
Ile	I	3.64	4.50	0.31	-0.60	0.943
Tyr	Y	4.57	-1.30	0.94	0.68	0.880
Met	M	6.57	1.90	0.23	-0.10	0.738
Val	V	7.50	4.20	-0.07	-0.31	0.825
Pro	P	7.57	-1.60	-0.45	2.23	0.711
Cys	C	8.29	2.50	0.24	-0.13	0.680
Ala	A	12.07	1.80	-0.17	0.11	0.616
His	H	12.79	-3.20	-0.96	2.06	0.165
Thr	T	13.64	-0.70	-0.14	0.52	0.450
Gln	Q	14.36	-3.50	-0.58	2.36	0.251
Gly	G	14.79	-0.40	-0.01	0.74	0.501
Glu	E	14.79	-3.50	-2.02	2.68	0.043
Ser	S	14.93	-0.80	-0.13	0.84	0.359
Arg	R	15.93	-4.50	-0.81	2.58	0.000
Asn	N	16.14	-3.50	-0.42	2.05	0.236
Lys	K	16.21	-3.90	-0.99	2.71	0.283
Asp	D	16.29	-3.40	-1.23	3.49	0.028

と次の関係がある。

$$\epsilon_{\text{EN}} = (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) / 2 \quad (3)$$

$$\epsilon_{\text{HD}} = (\epsilon_{\text{LUMO}} + \epsilon_{\text{HOMO}}) / 2 \quad (4)$$

$$\epsilon_{\text{SN}} = 1 / \epsilon_{\text{HD}} \quad (5)$$

ここで, ϵ_{HOMO} , ϵ_{LUMO} はそれぞれ HOMO および LUMO の軌道エネルギーである。 ϵ_{EN} は電気陰性度を, ϵ_{SN} , ϵ_{HD} はそれぞれピアソンのソフトネス, ハードネスを表している。HOMO のエネルギーは LUMO の約 10 倍で, HOMO 寄与が大きく反映している。そこで, AM1 法, PM3 法および PM3 法の真空中と水中での HOMO の軌道エネルギーと Lacey の HP との関係をプロットした結果を図4に示す。Lacey らの HP と HOMO と LUMO の軌道エネルギー ϵ_{HOMO} , ϵ_{LUMO} との相関関係は AM1 法では真空中よりも水中の方が高い結果であった。PM3 法は AM1 法とは逆の結果であった。PM5 法は AM1 法と同様な結果であった。この中では PM5 法が Lacey らの HP との相関は最も高い結果であった。これららのことから HOMO の軌道エネルギーの電子状態は水分子との相互作用が考えられる。

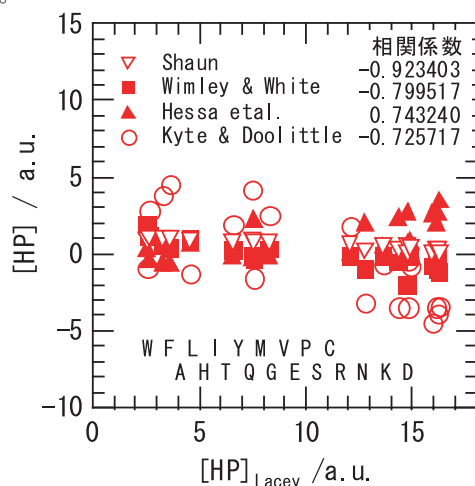


図3 Lacey らに対する Shaun 他 Hydrophobicity のプロット

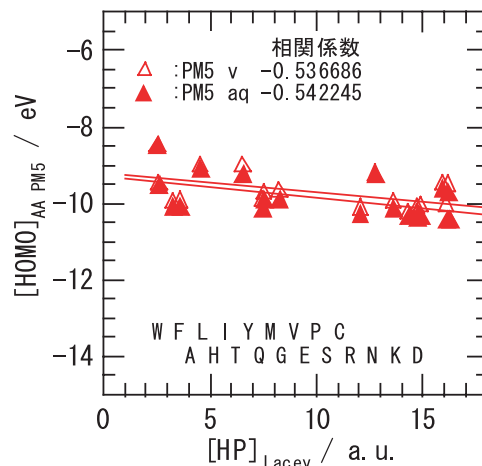


図4 Lacey の Hydrophobicity に対する PM5 法のアミノ酸の HOMO の軌道エネルギーのプロット

4 ま と め

アミノ酸 20 種の真空中と水の HOMO と LUMO の軌道エネルギーの AM1, PM3 および PM5 の各方法による MOPAC による計算は PM3 法のみが HOMO, LUMO の軌道エネルギーが低くなる結果を得た。これはアミノ酸分子が水中で安定化することを示している。一方, AM1 法, PM3 法は水中では安定化するのと不安定化するのが得られた。Laacy らの Hydrophobicity と HOMO の軌道エネルギーとの関係は PM5 法で相関が比較的高い結果が得られた。

文 献

- 1) 小関治男, 高浪 満 編; 岩波講座 現代生物科学 2, “分子遺伝学Ⅱ”, p.333, 岩波書店 (1975).
- 2) R. K. Murray, D. K. Granner, P.A. Mayes, V. W. Rodwell, 上代淑人 監訳, “ハーパー・生化学” 25 版, p. 52 (2001), 丸善.
- 3) V. Veljkovic and I. Slavic; Phys. Rev. Lett. **29**, 105(1972).
- 4) I. Cosic; IEEE Trans. On Biomedical Engr., **41**, (12), 1101(1994).
- 5) P. S. Shenken, etal.; Proteins, Structure, Function and Genetics, **11**, 297(1991).
- 6) Numao N., Kidfokoro S; Baiol. Pharm. Bull. **16**, 1160(2003).
- 7) Naganori Numao, Hisashi Fujii, Yoshiyuki Fukazawa, Ken Yoshioka, Mayumi Okada, and Kazuyoshi Tanaka; Chem. Pharm. Bull. **51**, (5) 550(2003).
- 8) Naganori Numao, Hisashi Fujii, Yoshiyuki Fukazawa, and Kazuyoshi Tanaka; Chem. Pharm. Bull. **51**, (10)12170(2003).
- 9) Lacey, J.C. and Jr., Weber, A.L. (1977). Precamb. Res.5, 1–22, Lacey, J.C., Jr., Pruitt, K.M. (1969). Nature**223**, 799–804
- 10) L. C. Allen; J. Am. Chem. Soc., **111**, 9003(1989).
- 11) R. Peason; Inorg. Chem. **27**, 734(1988).
- 12) J. Kyte and R. F. Doolittle; J. Mol. Biol. **157**, 105(1982).
- 13) W.C. Wimley and S. H. White; Nature Struct. Biol. **3**, 842(1996).
- 14) T. Hessa etal.; Nature **433**, 377(2005)
- 15) S.D Black and D.R.Mould; Anal. Biochem. **193**, 72(1991).
- 16) 平野恒夫, 田辺和俊 編; “分子軌道法 MOPAC ガイドブック” 2 訂版, p.213(1994),海文堂出版.
- 17) Win MOPAC 3.9 ユーザーズガイド, p.41(2004), 富士通.

Investigation of Relationship between Hydrophobicity and Orbital Energy of Amino acids by Quantum Chemical Calculation

Yoshiyuki FUKAZAWA, Hisashi FUJII, Yoshihito KAMIMOTO
and Ken YOSHIOKA

We investigated the relationship between hydrophobicity and orbital energy of amino acids. The orbital energies of HOMO and LUMO of twenty amino acids were calculated in vacuo and water respectively. The methods used were AM1, PM3 and PM5 of the semi-empirical molecular orbital calculation software, which was MOPAC. The correlation coefficient of the energy of HOMO between AM1 and PM5 was larger than that between AM1 and PM3. However, there was no correlation between AM1 and PM5 for the energy of LUMO. The correlation between hydrophobicity and the orbital energy of HOMO for all of the amino acids was investigated. There was no correlation between hydrophobicity and the energy of LUMO. The correlation coefficient between hydrophobicity and the energy of HOMO that was calculated in water by the PM5 method was higher than the others.