

2P07 水和クラスターモデル計算による分子間相互作用の自由エネルギー解析：核酸塩基対

○谷 誠治

山口大院・理工学研究科（〒753-8512 山口市吉田 1677-1）

【序論】

近年、分子軌道計算により溶液中で起こる化学反応や分子間相互作用を解析する際、溶媒効果を取り込むために溶媒を均一な誘電率 ϵ の連続体として扱う SCRF 理論がしばしば用いられる。しかし、水溶液系で起こる化学反応等を熱力学の観点から解析・予測するためには、さらに溶質-溶媒（水分子）相互作用に起因するエントロピー項を定量的に取り扱う計算モデルが必要である。本研究では、溶質分子の周りに水分子を配置する水和クラスターモデルを採用し、核酸塩基および塩基対の水和構造を調べるとともに、塩基対形成に対する自由エネルギー解析を行った。

【計算方法】

核酸塩基（A, T, G, C）および塩基対（AT および GC）の水和クラスター構造は以下のプロトコールに従って構築した。まず、insightII/2005 (Accelrys 社) により初期構造を発生させ、塩基または塩基対の構造は固定したまま温度 50 K における 5 ns の分子動力学 (MD) 計算により平衡化させた。その後、同様にして 100 ps ごとに 20 個の水和クラスター構造をサンプリングし、それぞれ構造最適化を行った。以上の MD 計算および構造最適化には分子力場 CFF を使用した。得られた水和クラスター構造はさらに、オプション” PRECISE GNORM=0.01” を指定して PM3 ハミルトニアンにより構造最適化を行い、FORCE 計算により 298.15 K における自由エネルギーを算出した。PM3 計算には MOPAC2007 を使用した。

【結果】

1) 塩基の水和クラスターモデル

水和クラスターモデルを水溶液系として取り扱うためには、塩基の周りに配置する水分子の数は重要な因子である。そこで、まず水分子数個から 50 個程度までを含む塩基の水和クラスター構造について調べた。その結果、A, T および C の周りに第一水和殻を形成するために必要な水分子の数は少なくとも約 35 個、一方、G では約 40 個であった。また、すべての塩基-水系の生成熱、エントロピーおよび自由エネルギーは考慮する水分子の数に比例して減少または増加した。すなわち、これは、得られた計算結果を用いれば少なくとも 50 個程度までの任意の数の水分子を含む塩基の水和クラスター構造に対する熱力学的パラメータを簡単に算出できることを示している。

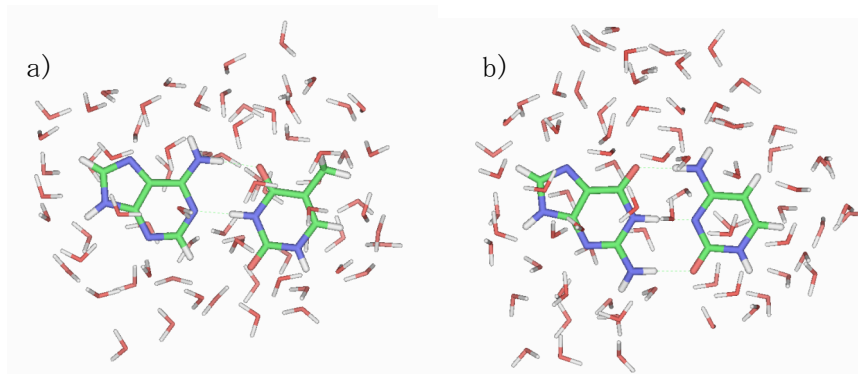


図1 塩基対の水和クラスター構造 ; a) AT-(H₂O)₆₉, b)GC-(H₂O)₇₅

2) 塩基対の水和クラスター構造

塩基と同様に、塩基対 AT および GC の周りに第一水和殻を形成するために必要な水分子の数を決定するために共平面にある塩基対の水和クラスター構造について調べた。図1にPM3ハミルトニアンにより構造最適化した塩基対の水和クラスター構造の一つを示す。水和構造の解析により、ほぼ共平面にある AT および GC 塩基対では第一水和殻を形成するためにそれぞれ60個と62個程度の水分子が必要であることが分かった。この結果は、塩基および塩基対の第一水和殻のみを考慮した場合、AT および GC 塩基対の形成に伴い塩基の第一水和殻より計10個程度の水分子が放出されることを示唆している。

一方、塩基対がイミノプロトンの水素結合回りにねじれた場合、塩基対の分子表面積が増加するため第一水和殻を形成する水分子の数が増加することが期待できる。そこで、このような構造変化が水和数に及ぼす影響を調べた。しかし、第一水和殻形成に必要な水分子の数に顕著な増加は見られなかった。

3) 塩基対形成の自由エネルギー変化

塩基および塩基対の水和クラスター構造の熱力学的パラメータを用いて、塩基対形成に対する熱力学的パラメータの変化量を算出した(表1)。PM3ハミルトニアンを用いて塩基対のみの構造最適化を行った場合その安定構造は共平面に近いが、水和クラスターモデルではエンタルピー的にも、また、自由エネルギー的にも共平面型よりもねじれ型の方が安定であることが分かった。この計算結果は水溶液中では塩基対のエッジにある水素結合 NH...O が切れやすいことを示しており、実験事実とよく一致している。

表1 塩基対形成に対する熱力学的パラメータ

塩基対	構造	水分子 の数	ΔH kcal/mol	ΔS eu	ΔG kcal/mol
AT	共平面	69	-22.9	-60.5	-4.9
	ねじれ	69	-37.3	-81.3	-13.0
GC	共平面	75	-25.8	-56.3	-9.0
	ねじれ	75	-28.1	-59.5	-10.4