

グアニルラジカルからグアニンへの修復反応 に関する理論化学計算

(三重大院工) ○山村 麻未・三谷 昌輝・吉岡 泰規

[序] DNA 内には4種の塩基、アデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)、が存在し、A と T、G と C がそれぞれ水素結合により対を作っている。DNA 内にホールが生成すると、2重鎖間を移動し、G-C 対の G がホールをトラップしやすいことが知られている。G がホールをトラップすると、図1に示すように、グアニンが一電子酸化し、グアニルラジカルが生成する。グアニルラジカルに水分子や活性酸素が反応すると、グアニルラジカルは分解し DNA が損傷する。実験による研究では、グアニルラジカルにフェノールが反応すると、プロトンと電子とが同時に移動する PCET 機構によりグアニンに修復すと報告されている。¹⁾我々は、このフェノールによる修復機構を、計算化学の立場から検討した。また、G-C 対において、グアニルラジカルからのホール移動によるグアニンへの修復についても検討をおこなった。

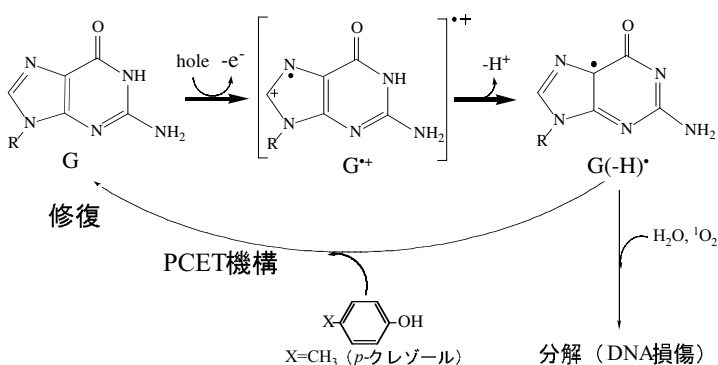


図1 グアニンの一電子酸化と修復

[計算方法] グアニンおよびグアニルラジカルの N9 位と、シトシンの N1 位にそれぞれつながるデオキシリボースは、メチル基にモデル化して検討した。計算は、ハイブリッド密度汎関数 B3LYP 法を使用した。基底関数には 6-311G(2d,2p)を用いた。安定構造、遷移状態の確認には振動解析を行った。使用した計算プログラムは Gaussian03 である。

[結果と考察] グアニルラジカルの修復反応のエネルギー変化と構造変化を図2に示す。縦軸はグアニルラジカルとフェノールの解離状態を基準とした相対エネルギーを示している。グアニルラジカルとフェノールが出会うと反応の始状態より 14.4 kcal/mol 安定な錯体を形成する。グアニルラジカルの N1 の非共有電子対とフェノールのヒドロキシル基の H との間に、およびグアニンの N2 位にある H とヒドロキシル基の O の非共有電子対との間に水素結合を形成し安定化していると考えられる。フェノール面とグアニルラジカル面は G-C 対に見られる共平面と異なって大きな傾きがある。反応経路としてフェノールからグアニン側へ H を移動させていくと、活性化エネルギーが 6.1 kcal/mol である遷移状態が得られた。この遷移状態は反応の始状態より 8.3 kcal/mol 低い。移動する H は 0.124 Å フェノール側にあり、構造は反応物のゆがんだ構造とは異なり、フェノールとグアニルラジカルが共平面になっている。H が完全に移動した生成物ではグアニンとフェノキシルラジカルとが錯体を形成し、グアニルラジカルがグアニンへと修復されている。生成物もまた構造は共平面になっており、反応物より 7.0 kcal/mol 低い。これはグアニンの H1 とフェノキシルラジカルの O との間に、グアニンの O6 とフェノキシルラジカルのベンゼン環の H との間に水素結合が形成され、反応物よりも安定化が強調されたためと考えられる。修復された

グアニンをフェノールから解離しても、反応の始状態より 8.0 kcal/mol 安定である。したがってこの反応は系全体を通して発熱反応である。グアニルラジカルとフェノールが出会うと直ちに反応が進行し、エネルギー障壁

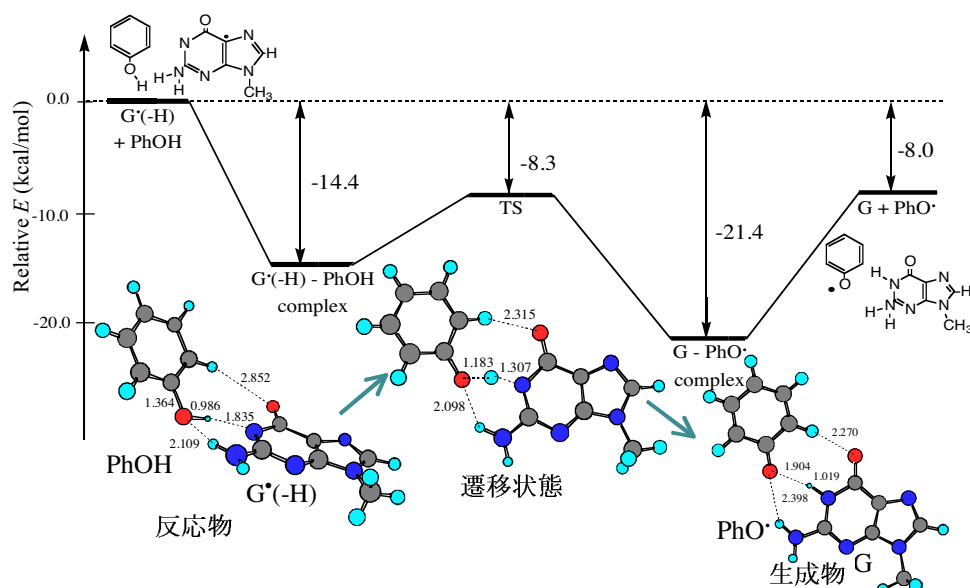


図2 グアニルラジカルとフェノールによる修復反応の相対エネルギー変化と構造変化

なく速やかにグアニンが修復されることがわかった。このように、グアニルラジカルはフェノール基を含むチロシンの残基を有する酵素によって容易に修復されることが期待される。

この反応における電荷密度とスピン密度の変化を表1に示す。表中のHは移動するHである。H上には、プラスの電荷密度が少しあり反応を通してほとんど変化がなく、スピン密度は常にほぼゼロである。よってHはプロトンとして移動していることがわかる。反応物ではグアニルラジカルとフェノールは共に中性であり、生成物ではフェノキシルラジカルとグアニンが共に中性であることから、電子がフェノール側からグアニン側へと移動していることがわかる。実際、遷移状態のスピン密度から電子が移動していることが見てとれる。電子の移動に対応するラジカル軌道はフェノールとグアニンにまたがるπ軌道であり、反応物のねじれた構造から共平面構造に変化することによって、π軌道間の相互作用が生じ電子移動が容易になったと考えられる。したがって、このフェノールによる修復機構はプロトンと電子が同時に移動する機構であり、実験から得られている結果と良く一致する。

G-C対におけるホール移動によるグアニルラジカルからグアニンへの修復では、グアニルラジカルに電子を加えると、障壁なしにグアニンへと修復されることがわかった。

表1 基底関数6-311G(2d,2p)によるG-Ph錯体の電荷密度とスピン密度

	反応物		遷移状態		生成物	
	電荷密度	スピン密度	電荷密度	スピン密度	電荷密度	スピン密度
G	0.073	1.000	0.013	0.613	-0.184	0.001
Ph	-0.354	0.000	-0.246	0.390	0.030	1.001
H	0.280	0.000	0.232	-0.003	0.154	-0.002

[引用文献]

1) J. R. Milligan et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 1682-1687(2004).