

グアニルラジカルと 8-オキソグアニルラジカルにおけるラジカル移動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 内にホールが生成すると、ホールは 2 重鎖間を移動し、アデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)のうち 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、G は一電子酸化され N1 位から C へのプロトン移動によってグアニルラジカル(G(-H)[•])が生成する。一方、8-オキソグアニン(8-oxoG)の 8-oxoG-C 対は G-C 対よりも一電子酸化されやすく、G と同様に、8-オキソグアニルラジカル(8-oxoG(-H)[•])が生成する。G(-H)[•] はフェノール(PhOH)もしくはクレゾールによって G へと修復されることが実験的に知られており、我々は以前の研究で PhOH による修復機構を計算化学の立場から検討した。¹⁾ 本研究では、PhOH による 8-oxoG(-H)[•] の修復と 8-oxoG による G(-H)[•] の修復について検討を行った。

[計算方法] G および G(-H)[•] の N9 位と、8-oxoG および 8-oxoG(-H)[•] の N9 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た。計算は、ハイブリッド密度汎関数 B3LYP 法を使用し、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] 8-oxoG(-H)[•] の修復反応のエネルギー変化と構造変化を図 1 に示す。縦軸は 8-oxoG(-H)[•] と PhOH の解離状態を基準とした相対エネルギーを示している。8-oxoG(-H)[•] と PhOH の錯体は解離状態より 13.7 kcal/mol 安定である。8-oxoG(-H)[•] の N1 の非共有電子対と PhOH の OH 基の H との間に、および 8-oxoG の N2 位にある H と OH 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。PhOH 面と 8-oxoG(-H)[•] 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。PhOH から 8-oxoG 側へ H を移動させていくと、活性化エネルギーが 9.5 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 4.2 kcal/mol 低い。移動する H は 2 分子のほぼ中央にあり、構造は反応物のゆがんだ構造とは異なり、PhOH と 8-oxoG(-H)[•] が共平面になっている。H が完全に移動した生成物では 8-oxoG と PhO[•] とが錯体を形成し、8-oxoG(-H)[•] が 8-oxoG へと修復されている。生成物の構造は共平面になっており、反応物とのエネルギー差は 1.4 kcal/mol である。

8-oxoG(-H)[•] と PhOH 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、正の電荷密度が見られ、スピン密度はほぼゼロである。したがって 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

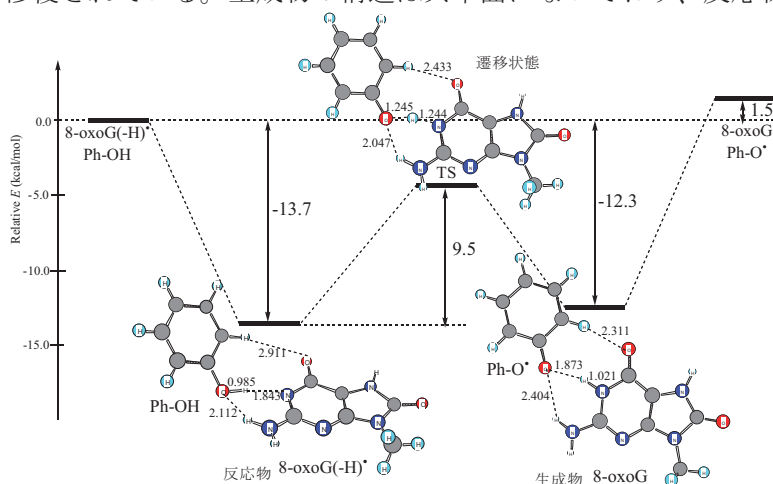


図1 8-オキソグアニルラジカルのフェノールによる修復反応の相対エネルギー変化と構造変化

は 8-oxoG(-H)[•] と PhOH は共に中性であり、生成物では PhO[•] と 8-oxoG が共に中性であることから、電子が PhOH 側から 8-oxoG 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の形状は PhOH と 8-oxoG 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 軌道間の強い相互作用が生じ電子移動が容易になったと考えられ、PhOH 中の電子が π 経路を経て 8-oxoG(-H)[•] へと移動し、同時にプロトンは σ 経路を経て移動している。したがって、この修復反応はプロトンと電子が同時に移動する機構で進行し、以前の研究で得られた G(-H)[•] と PhOH の反応機構と一致している。

表1 B3LYP/6-311G(2d,2p)による8-oxoG[•]-PhOH錯体の電荷密度とスピン密度

電荷密度	8-oxoG	PhOH	H	Total	スピン密度	8-oxoG	PhOH	H	Total
反応物	0.070	-0.070		0.000	反応物	1.000	0.000		1.000
遷移状態	0.083	-0.306	0.223	0.000	遷移状態	0.646	0.355	-0.001	1.000
生成物	-0.028	0.028		0.000	生成物	0.007	0.993		1.000

一方、G(-H)[•] 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 G(-H)[•] と 8-oxoG の解離状態を基準とした相対エネルギーを示している。G(-H)[•] と 8-oxoG の錯体は始状態より 29.3 kcal/mol 安定である。G(-H)[•] の N1 の非共有電子対と 8-oxoG の N1 にある H、G(-H)[•] の N2 位にある H と 8-oxoG の O6 の非共有電子対、G(-H)[•] の O6 の非共有電子対と 8-oxoG の N2 位にある H との間には水素結合を形成し安定化していると考えられる。G(-H)[•] 面と 8-oxoG 面は G-C 対と同様に共平面となっている。H-移動の活性化エネルギーは 6.2 kcal/mol であり、この遷移状態は反応の始状態より 23.1 kcal/mol 低い。移動する H は 0.101 Å 8-oxoG 側にあり、構造は共平面である。H が完全に移動した生成物は G と 8-oxoG(-H)[•] との錯体であり、G(-H)[•] が G へと修復されている。生成物の構造も共平面であり、反応物より 6.9 kcal/mol 低い。これは、G よりも 8-oxoG の方がよりホールをトラップしやすいことと一致している。G と 8-oxoG(-H)[•] の解離状態は、反応の始状態より 9.4 kcal/mol 安定である。この H-移動は、8-oxoG(-H)[•]-PhOH 錯体におけるプロトン - 電子同時移動機構とまったく同じであり、8-oxoG と G(-H)[•] の π 軌道間相互作用によって電子が移動する。

活性化エネルギーの 6.2 kcal/mol は、G(-H)[•]-PhOH の 6.1 kcal/mol と同じであり、G(-H)[•] は PhOH 基を含むチロシンの残基を有する酵素によってだけでなく、8-oxoG によっても修復されることが期待される。

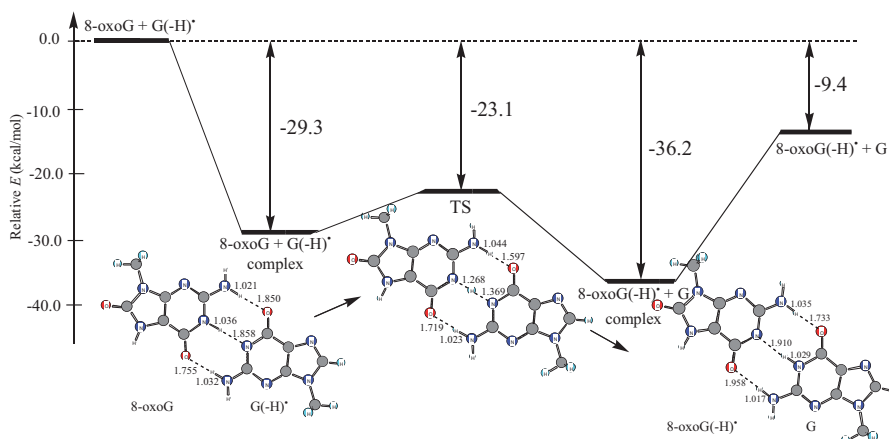


図2 グアニルラジカルの8-オキソグアニンによる修復反応の相対エネルギー変化と構造変化

[参考文献]

- 1) 山村麻未・三谷昌輝・吉岡泰規, 分子科学討論会 2008, 3P115, 福岡.