

4P127

QM/MM-MD 法を用いた L-および D-アスコルビン酸の水和構造の比較

(広島大院理、広島大 QuLiS) ○岡本拓也、相田美砂子

《序》

アスコルビン酸には生理活性の異なる異性体 L-アスコルビン酸と D-アスコルビン酸が存在し、L 体のみビタミン C としての活性があり、コラーゲン生成に関与するタンパク質の補酵素として働く。また L-アスコルビン酸は免疫力向上などさまざまな効果を有するとして、健康を維持する上で非常に重要な化合物である。酵素には基質特異性があるため酵素との相互作用を考える際、生体分子の立体構造は非常に重要になる。

本研究ではアスコルビン酸の生体内での働きを明らかにするため、まずその構造に注目し量子化学計算を行う。L 体と D 体の違いは C5 不斉中心の立体配置であり、互いにジアステレオマーである (図 1)。生体内でのモデルとして水溶液中構造を用いて、L-および D-アスコルビン酸の水和構造を比較する。

《計算手法》

(1) 気相中安定構造を明らかにするため非経験的分子軌道法を用いて構造最適化を行った。2 面角 α および β で区別される 9 つの構造異性体を考え (図 2)、さらに 4 つの水酸基の向きを考慮にいたした 324 種のコンフォマーを初期構造とした。

計算レベルは HF/6-31G*、MP2/6-31G*、MP2/6-311++G** であり、プログラムには Gaussian03 を使用した。

(2) 水溶液中構造を予測するため、アスコルビン酸の周りに 150 個の水分子を配置した系を用いて分子動力学(MD)計算を行った (図 3)。溶質部分を Quantum Mechanics で溶媒部分を Molecular Mechanics で取り扱う QM/MM-MD 法を用いた。水溶液中ではアスコルビン酸はアニオン種になっていると考えられるので計算にはアスコルビン酸アニオンを用いた。 α, β の異なる 9 つの異性体を初期構造として温度一定 (300K) 体積一定 (半径:10.24Å) で 6ps のシミュレーションを行った。

計算レベルは HF/3-21G (溶質)、TIP3P-vib (溶媒) であり、プログラムには HONDO を使用した。

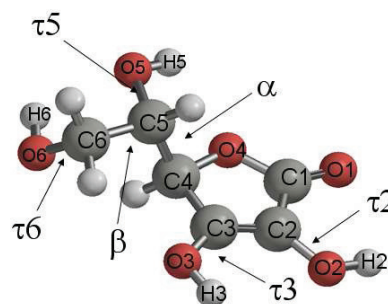


図 1. L-アスコルビン酸

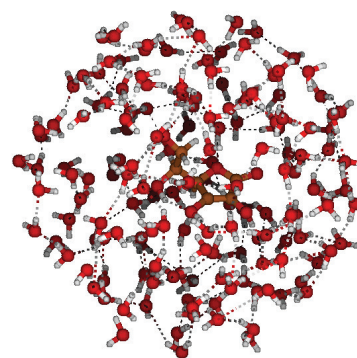


図 3. 水溶液中モデル

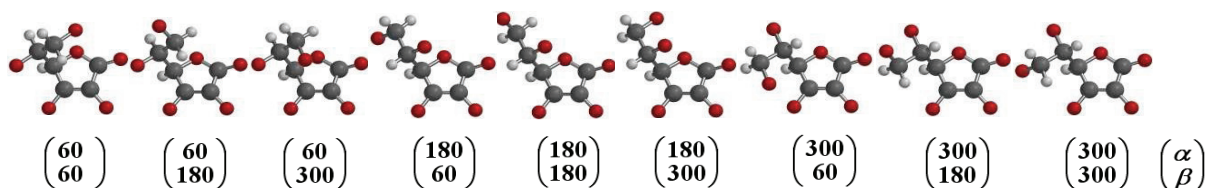


図 2. L-アスコルビン酸の 9 つの構造異性体の骨格 (H は省略)

《結果》

(1) 気相中における L 体と D 体の構造最適化から HF/6-31G*レベルにおいてそれぞれ 139 種、128 種の local minima が得られた。そのうち MP2/6-311++G**レベルで得られた安定構造の相対エネルギーを図 4 に示す。9 つの $\alpha\beta$ 構造異性体に分類し、それぞれ欄には水酸基の向きの異なるコンフォーマーが含まれている。L 体 D 体それぞれについて分子内で水素結合できるコンフォーマーが安定である。最安定構造を図 7 に示す。

(2) 水溶液中のシミュレーションにより 9 つの構造異性体それぞれについて MD トラジェクトリーを得た。QM/MM 法により得られるポテンシャルエネルギーは次式で表される。

$$E_{\text{total}} = E_{\text{qm}} + E_{\text{qm/mm}} + E_{\text{mm/mm}} + E_{\text{mm-vib}}$$

平衡化後 0.6 ps 以降の MD トラジェクトリーより各エネルギーの平均値を算出した。このうち平均水和エネルギー $\langle E_{\text{qm/mm}} \rangle$ を図 5 に示す。9 つの $\alpha\beta$ 構造異性体の水和エネルギーの平均をとると、D 体に比べ L 体の方が水和による安定化が大きいことが分かる。また動径分布関数から求めた第 1 水和圏 (3Å) における配位数と水和エネルギーの関係を図 6 に示す。水和エネルギーは配位数に比例し、溶媒露出面積の大きい溶質構造ほど配位数は多くなり水和エネルギーも大きくなっている。

気相中では環と側鎖の水酸基間で水素結合を形成するコンパクトなコンフォーマーが最安定である。一方、水和エネルギーにより水溶液中の安定性を判断すれば、多くの水分子が配位できる側鎖の伸びた溶質表面積の大きいコンフォーマーが水溶液中では安定である (図 7)。L 体は D 体に比べ、より水分子と配位できる立体構造をもっている。

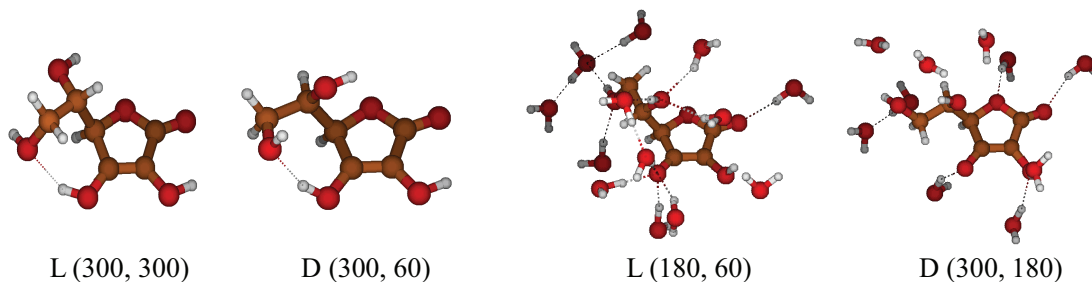


図 7. 気相中および水溶液中における安定構造
(水溶液中構造は第一水和圏までのスナップショット)

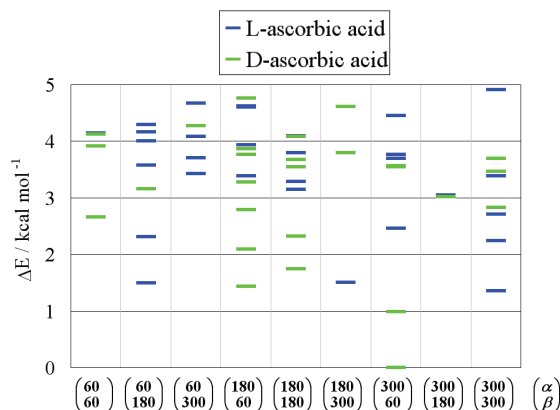


図 4. 相対エネルギー

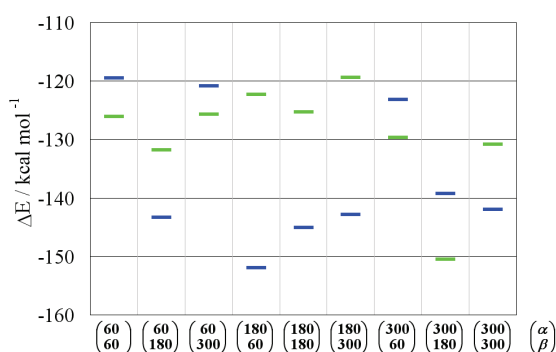


図 5. 平均水和エネルギー

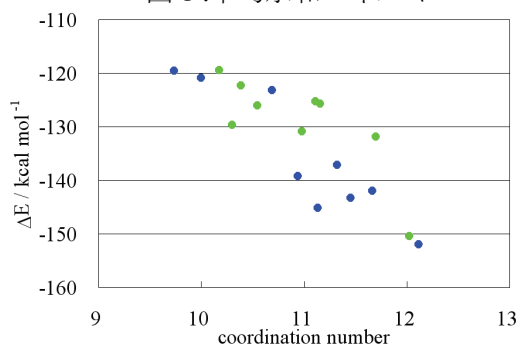


図 6. 水和エネルギーと配位数