

4P084

ウラシル類似体の構造変化に関する理論的研究

(兵庫県立大院生命理) ○松井 亨、重田 育照

【序】5位炭素を化学修飾したピリミジンにはDNAやRNAの塩基で用いられるチミンやウラシルなどが含まれていて、生物化学的に重要な物質である。ウラシルの炭素5位の官能基は塩基の中でも最も化学変化の影響を受けやすく、結果として5位の官能基は様々な形に変え、図1のような形になる。図1中の官能基Xの電子吸引性や電子供与性によって、これら置換体のイミノプロトン(図1のN3に結合するH原子)の解離定数(pK_a)は6から10まで大きく変化する[1]。

5位を修飾したウラシルは制ガン剤に用いられるなど薬品などへの応用もなされている。それに加えて最近では、溶液のpHを変えることによりウラシルの類似体が銀イオンを捉えることが報告されていて[2]、金属-DNA 錯体の新しい形として注目を浴びている。しかしながら、銀イオンを捉えるメカニズムや銀イオンを内包したウラシルミスマッチの構造に関してはまだ明らかになっていない。これまでの我々の研究により、銀イオンを含むウラシルミスマッチの構造には3種類安定に存在し、その間にある障壁も5-7 kcal/mol程度であるため室温では一定の割合で分布することを明らかにしている[3]。本研究では銀イオンを捉えるメカニズムの理解を目的として、特に(1) ウラシル類似体のミスマッチペアにおける水素結合距離や安定性の違い (2) ウラシル類似体の金属の配位による pK_a の変化の追跡 (3) 銀イオンを含むミスマッチペアの生成反応スキームの考察の3点に関して考察を行った。本要旨においては(1)のみを報告し、(2),(3)の詳細についてはポスター発表当日に報告する。

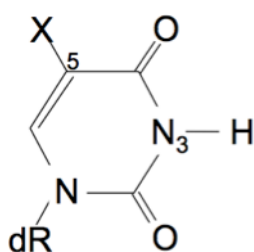


図1: 5位修飾したウラシル
dRはバックボーン、Xは官能基を表している。

表1: 5位修飾したウラシルの融点と酸解離定数の実験値

X	名称	融点 (°C) [2]	pK_a
H	U (ウラシル)	--	9.19 [1]
CH ₃	T (チミン)	49	9.68 [1]
Br	Br	48	8.4 [2]
F	F	47	7.7 [2]
CN	CN	44	6.5 [2]

【計算手法】 今回の計算は全て Gaussian03 で行い、密度汎関数法を用いている。Conductor-like Polarizable Continuum Model (CPCM)により水中での反応を仮定し、空洞半径のモデルは PBE1PBE/6-31G(d) で最適化している UAKS を採用した。汎関数は B3LYP を、基底関数は Br, Ag には aug-cc-pVDZ+ pseudo potential (PP)、その他の原子には aug-cc-pVDZ を用いた。また、ウラシル類似体の二量体間での水素結合エネルギーは Boys-Bernardi の counterpoise 法を利用した。

【結果・考察】

ウラシル類似体のミスマッチペアにおける水素結合距離や結合エネルギーの違い

ウラシルミスマッチペアは N3...O4 と O2...N3 の 2 本の水素結合によって図 2 のように安定化している。ただし、これらのバックボーン間の距離 (N1a-N1b)は配位子に関係なく 7.3 Å 程度と通常の DNA に含まれる Watson-Crick 型の塩基対でのバックボーン間の距離 (8.5-9.0 Å 程度)よりも短い。したがって、この部分に構造の歪みができていて金属イオンの攻撃を受けやすい形になっていると考えられる。表 2 に **N-N** 二量体の最適化構造における水素結合距離やバックボーン間の距離

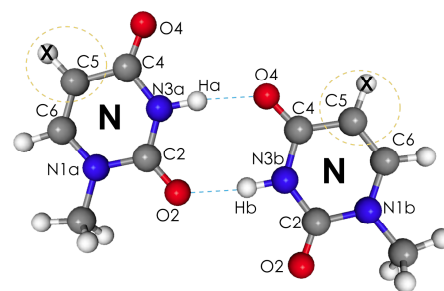


図2:5位を修飾したウラシル(N)の二量体の構造と各原子の名称

を示してある。融点が大きく下がった **CN** については水素結合距離が少し伸びた影響で相互作用が若干弱まっていることが分かった。また、水素結合エネルギーはいずれの場合においても -11 kcal/mol 前後となり、通常の Watson-Crick 型の水素結合(A...T: -14 kcal/mol, G...C: -28 kcal/mol [4]) と比べるとあまり強くない。また、配位子による違いは **CN** 以外では大きな違いは見られず、配位子の影響によって水素結合距離などの構造変化に影響を与えないであろうと考えられる。

図 3 は **N-N** 二量体の最適化構造における静電ポテンシャルを表している。T, F, Br では配位子部分はほぼ中性か正に偏っているために、負電荷は O2 と O4 周辺にしか集中していないことが分かった。一方で、配位子を電子吸引性の高い CN に変えると C5 の配位子部分にまで負電荷が広がっていて、これにより C5 の配位子部分でも銀イオンを捉えられることが分かった。

表 2: **N-N** 二量体間の水素結合距離とバックボーン(N1-N1)間の距離(Å)、および水素結合エネルギー ΔE (kcal/mol)

	N3a-O4b	N3b-O2a	N1a-N1b	ΔE
T	2.87	2.88	7.28	-11.08
Br	2.87	2.88	7.29	-11.03
F	2.88	2.87	7.29	-11.10
CN	2.88	2.88	7.32	-10.73

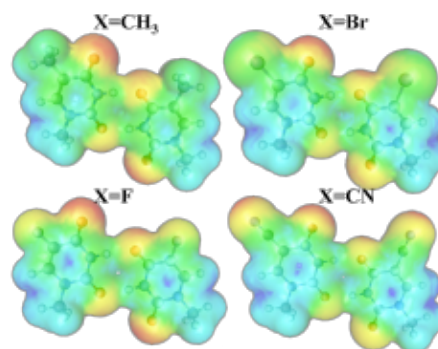


図 3 : **N-N** 二量体の静電ポテンシャル。赤いほど負に帯電している

(参考文献)

- [1] Knobloch, B.; Linert, W. and Sogel, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 2005, 7459.
- [2] Okamoto, I. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, 2009, 1648.
- [3] Miyachi, H.; Matsui, T.; Shigeta, Y.; Yamashita, K. and Hirao, K. *Chem. Phys. Lett.* 495, 2010, 125.
- [4] Jurečka, P.; Šponer, J.; Černý, J. and Hobza, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8, 2006, 1985.