

生理活性分子の水溶液中における構造の理論予測

(広島大院理・広島大 QuLiS) 相田 美砂子

A theoretical study on conformations and hydration structures of biologically active natural products

(Graduate School of Science and Center for Quantum Life Sciences, Hiroshima University)

Misako AIDA

生物は高度に複雑な系である。多種多様の分子が、生物が機能するために必要な特異的相互作用が存在するサブシステムを構築し、さらに多数のサブシステムが特異的に集合して、階層構造を内包する生物体を構築している。サブシステム間に情報を伝達する仕組みを担う分子も存在している。生物はあまりに複雑なために、たとえ単細胞生物であってもその機能全体を量子化学によりシミュレートすることは、未だ、できない。しかし、量子化学は、その機能や特異性を引き起こす原因を分子レベルで明らかにすることができる。それにより、たとえば、ある役割を担っている分子やその標的蛋白質の予測や、その分子の活性を制御するためにどうすればよいのか、を提示することも可能となる。

生体に対して特異的な作用を及ぼし、ある生物が機能するうえで必要な役割を果たす天然物リガンドは、生理活性分子とよばれる。生理活性分子は、その生体の機能を制御する鍵として働く。生理活性分子が生体に対して特異的な作用を及ぼすパターンには次の2種類ある。

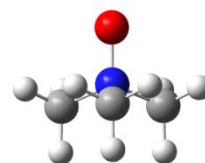
[1] 特別な「鍵穴」(つまり、標的蛋白質)は存在しないが、その「鍵」そのものが、他の分子にはないその分子特有の影響を、回りに与える。それが特異的な作用となり、必要な機能発現につながっていく。

[2] 生理活性分子がその標的蛋白質と相互作用をすることにより「鍵」としての役割を果たす。これは、「鍵と鍵穴」の関係によくとえられる。その標的蛋白質には「鍵」によって何らかの変化が生じ、さらに他の蛋白質等へ影響を及ぼしていき、必要な機能発現につながっていく。

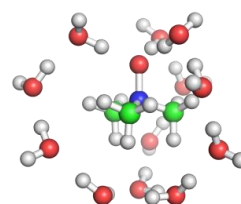
量子化学の手法および計算機能力の向上により、中程度の大きさの分子ならば、孤立状態の分子の構造やそのエネルギー、また振動モードや振動エネルギー、NMR 化学シフト等を理論的に予測することは可能となっている。しかし、生理活性分子が、孤立状態で存在していることはありえず、多くの場合は、水溶液中に存在している。そこで、生理活性分子が「鍵」としての役割を果たす仕組みを明らかにすることを目的として、水溶液中における生理活性分子の構造や水和構造を予測する。

[1] 「鍵」が単独で機能する場合

海洋生物は、浸透圧を調節するために細胞内液の中に浸透圧調整物質(オスモライト)を保持している。オスモライトがどのような機構でその役割を果たしているのかについてはまだ不明な点が多い。そこで、オスモライトとしてよく知られている TMAO (trimethylamine N-oxide) (右図)を取り上げ、この分子の電子構造および水和構造を明らかにする。



TMAO は C_{3v} の対称性をもつ分子である。メチル基の回転障壁は 5.2kcal/mol (MP2/6-31G*) であり、メチル基の回転は制限されていると予想できる。TMAO の構造が水和によってどのように変わるのか、また TMAO がまわりの水分子にどのような影響を与えるのか、について、非経験的分子軌道法と分子力場法を組み合わせた計算を進めた。その結果、TMAO の幾何学的構造は水和によってほとんど変化しないが、非常に特徴的な水和構造 (右図: 水分子 12 個がクラスターを形成し、TMAO を取り囲むように直接水和) が形成されることを見出した。TMAO の周りを、水素結合の矢印の向きが一方向である、3 本の水素結合ネットワークが取り囲んでいる。

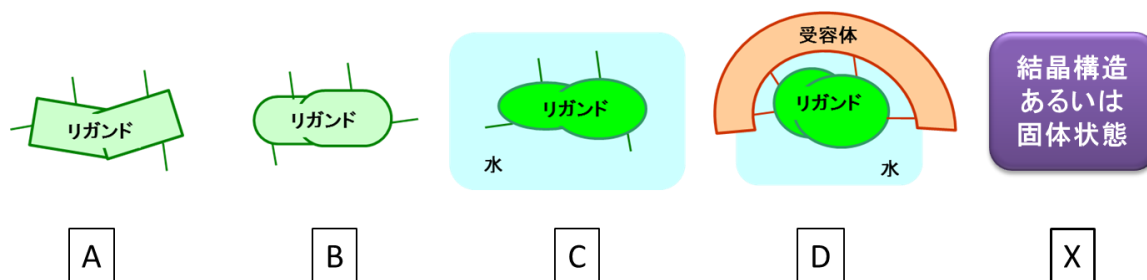


この水素結合ネットワークにより、TMAO と 3 本の水素結合ネットワークの間には強い相互作用が生じ、見かけ上、TMAO の双極子モーメントが倍程度大きくなる。これは、水溶液中の TMAO の双極子モーメントは他の溶媒の場合に比べると異常に大きい、という実測の結果を説明する。さらに、TMAO に直接水和する水分子の外側の多くの水分子も、特異な配向を示している。これらの結果は、生理活性分子の作用機序に関して新たな視点を提示するものである。

[2] 「鍵と鍵穴」で機能する場合

鍵と鍵穴という言葉から生じるイメージとは異なり、お互いに適合するために柔軟に構造を変化しうる、柔らかい鍵と柔らかい鍵穴である。しかも、なおかつ、特異的に相互作用がおこる。

分子が孤立状態において、ある安定構造 (下図 A) にあるときは、非経験的分子軌道法の適用により、かなり高精度で分子の性質を明らかにすることができる。しかし、温度によりさまざまな構造をとりうることができ (下図 B)、さらに、水分子による影響で構造がさらに変化 (下図 C) し、かつ、多くの構造が混在する可能性がある。さらに、受容体との特異的結合に際して、生理活性分子と受容体の両方の構造が変化する。実験的に天然物リガンドと受容体の複合状態における構造情報が得られるのは、下図の X に相当する場合であることが多い。これが、生体内における状態 (下図 D) と同じ構造であるかどうかについての確証は、ない。水溶液中における生理活性分子の構造 (下図 C) を予測することも、受容体との結合構造 (下図 D) を予測することも、単純なことではない。



環境により構造が変化しやすい分子として、単糖 (ヘキソピラノース) をとりあげ、水溶液中の構造 (上図 C に相当する) を求める。単糖には、分子内水素結合のパターンにより、孤立状態においてもさまざまな安定構造がある。溶媒水分子をあらわに考慮に入れた QM/MM-MD 計算を実行することにより、水溶液において存在しうる構造を抽出した。

生理活性分子には、周囲に強い影響をあたえるものも、また、周囲から強い影響を与えられるものもある。生理活性分子の機能を明らかにするためには、周囲の分子をあらわに計算に含み、さまざまな可能性を考慮に入れることができる計算の実行が必須である。