

フグ毒の水溶液中における構造と水和に関する理論化学的研究

(広大院理, 広大 QuLiS) ○渡部 雄大, 相田 美砂子

A theoretical study of structures and hydration of tetrodotoxin in aqueous solution

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

○Yudai Watanabe, Misako Aida

【序】

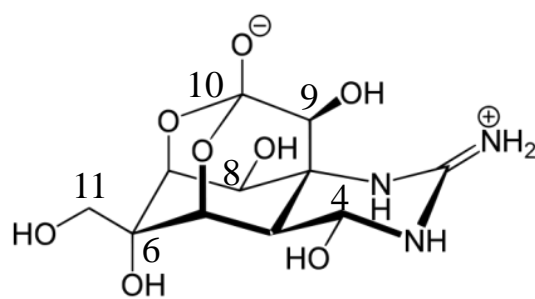
テトロドトキシン (TTX) やサキシトキシン (STX) (Fig.1)はフグ毒としてよく知られており、選択的に電位依存性ナトリウムチャネル (Nav) を阻害する。TTX や STX と Nav の相互作用から Nav の構造や性質を説明しようとする試みが行われている。本研究では TTX、STX と水分子の相互作用という観点から TTX の水溶液中における特徴を明らかにする。

TTX は水中で双性イオンであることが考えられるが、プロトンの位置が確定されていない。プロトンの位置を明確にするために、本研究では次のような表記を用いる。TTX 骨格と炭素の番号を共に Fig.1 に示す。水酸基が結合している炭素はそれぞれ 4,6,8,9,10,11 である。まず、一般に知られている構造を TTX-10 と名付けた。このとき、プロトンが移動し、アニオンになる水酸基のついた炭素の番号を後ろにつける。また、水酸基の立体化学が変化したものについては TTX の前に、立体化学が変わった炭素番号と epi を TTX の前 (つまり接頭) につける。Fig.1 の(2)の構造は、プロトンが取れてアニオンとなった炭素の番号が 10、立体化学が変わった炭素の番号が 4 なので 4-epi-TTX-10 と表記する。

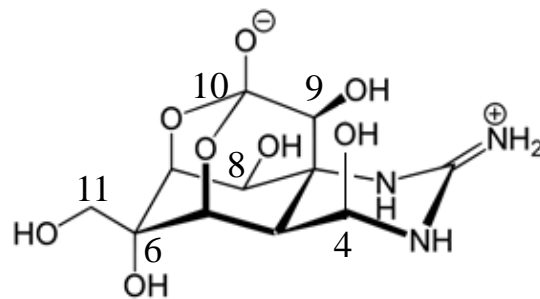
【計算手法】

A 水中における溶質分子の特定

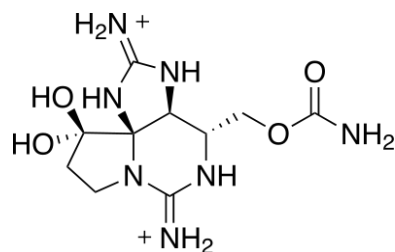
真空中と、水の誘電率をパラメータとして加えた PCM を用いたときとで、プロトンを移動させ、かつ、立体化学を変えた、30 種類以上の TTX の異性体と 3 種類の STX の回転異性体を構造最適化し、基準振動解析を行う。計算レベルは MP2(full)/6-31G(d)である。零点振動エネルギーを加えたエネルギーにより、妥当な溶質分子の構造を決定する。



(1) TTX-10



(2) 4-epi-TTX-10



(3) 4-epi-TTX-10

Fig.1 TTX(1),(2)と STX(3)

B Monte Carlo 法 (NVT アンサンブル) による, 溶媒 (水) 分子のサンプリング

溶質 1 分子 (TTX あるいは STX) と水 1000 分子を合わせて密度 1 g/cm^3 となるような球体の系を設定する。溶媒 (水分子) のパラメータは TIP3P を使用し, 溶質の電荷は, MP2(full)/6-31G(d) によって得た NPA 電荷を用いる。温度 300K において, 20 万ステップの平衡化計算の後の, 4000 万ステップを用いて解析する。その結果の水分子の分布を可視化する。

【結果と考察】

溶質分子は、Fig.2 で示した構造が最も安定であったので、その構造を用いて MC 計算を行った。赤枠で囲った部分は**オルトエステル**、青枠で囲った部分は**グアニジル基**、緑枠で囲った部分は**カルバモイル基**である。

Fig.2 はバルクの水を仮定したときの水分子の数密度の 6 倍以上の数密度領域を示す。TTX においては**グアニジル基**と**オルトエステル**の周りに水分子が

特異的に配位する。4 位と 6 位と 11 位の水酸基それぞれにも水分子が水素結合していることが見出せるが、6 位の水酸基の出ている領域は 6 位に直接水素結合しているものではない。また、4 位、9 位、10 位の水酸基間での水素結合を保ったまま水和することがわかる。

STX においては、カチオンを持った**グアニジル基**や**カルバモイル基**、水酸基に配位する水分子だけでなく、官能基間の水分子のネットワークも特徴的である。

【まとめ】

TTX の 4 位の立体化学を変えた 4-epi-TTX-10 がエネルギー的に最も安定だが、分子内水素結合によるもので、水和によって TTX-10 または別の構造が安定になる可能性がある。TTX の**オルトエステル**と**グアニジル基**の周りには非常に水分子が集合しやすい。6 位の水酸基が向いている領域には**オルトエステル**と**グアニジル基**の周りと比べて水分子が集まらない。これは、TTX は親水的な部分と比較的疎水的な部分を併せ持つことを示している。

STX については、水分子が STX の持つ官能基に直接配位するだけでなく、官能基の間に存在確率が高いことが分かった。

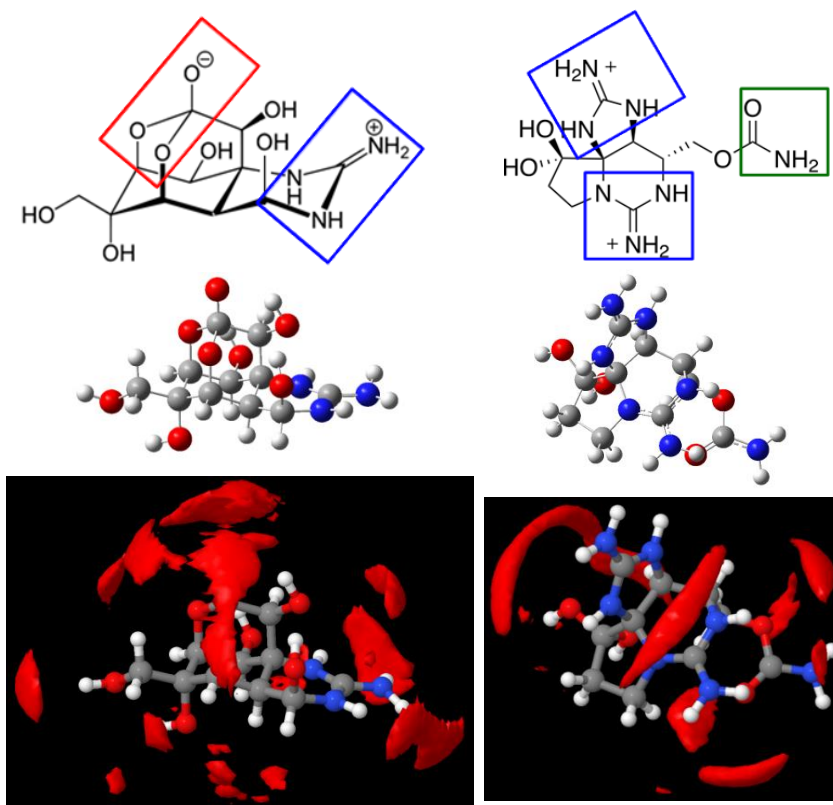


Fig.2 TTX と STX の周囲の水分子の分布