

分子動力学法による糖水溶液の立体配座解析

(豊橋技科大院・工¹、横浜市大院・生命ナノ²) ○松原 正陽¹、及川 雅人²、後藤 仁志¹

【序】 糖鎖認識機構などの解明には、糖残基の水酸基と溶媒・基質間の水素結合のネットワーク構造を明らかにすることが鍵となる。我々はこれまでの研究において、水溶液中の糖の立体構造を予測するため、糖の単分子モデルについて、溶媒効果を考慮した高精度 *ab initio* 法を用いて、立体配座、エネルギー、NMR 結合定数の理論計算から NMR 実験値の再現を試みてきたが、現時点ではそれが極めて困難であることがわかった。そこで本研究では、実験測定条件（温度、濃度）を再現するような糖水溶液アンサンブルの MD 計算を行い、統計学的な立体配座解析から決定した糖の安定構造を算出し、*ab initio* 法による NMR 結合定数の理論計算値を求め、実験値と比較する。

【手法】 単糖類のガラクトース (Gal)、グルコース (Glc)、マンノース (Man) に加え、二糖類のラクトース (Lac)、スクロース (Su) について、それぞれの糖 1 分子に対する水分子の数を NMR 実験測定条件[1] からそれぞれ算出し、その条件を満たす糖水溶液 MD モデルを作成する。

系の境界モデルには周期境界条件を採用し、立方体の単位セルに対し、単糖類では 72 個、二糖類では 36 個の糖分子を均等に配置し、その周りに水分子を配置する。NMR 実験時 α - β -アノマーの混合状態であったことから、比較のためにそれぞれの存在比が 1 : 1 および 1 : 2 の二つの α - β -混合モデル (1a1b、1a2b) を考慮する。

Fig.1 にモデル 1a1b および 1a2b について単糖類の場合での糖分子の α - β -混合の配置方法を示す。これら MD モデルの構築には、分子動力学シミュレーションソフトウェアパッケージ AMBER11[2]の LEaP を用い、分子力場として水分子には TIP3P、糖分子には GLYCAM_06 を採用した。各糖分子の初期構造は CONFLEX6/MMFF94s[3]によって創出された複数の配座異性体のうち、最も安定なものを採用した。構築したモデルの MD 計算には sandar を用いた。

MD 計算は以下の手順で行う；手順 1. 系全体のエネルギー最小化（最急降下法 500 step、共役勾配法 500 step）、手順 2. NVT アンサンブルによる系の緩和（step 幅 0.1 fs、期間 100ps、目的温度 303K）、手順 3. NPT アンサンブルによる実験環境の再現（step 幅 0.1 fs、期間 1ns、目的圧力 1atm、目的温度 303K、スナップショット間隔 25 fs）。今回は系全体のエネルギーと密度がある程度一定になった時点から実験環境が再現されたと見なし、手順 3.の後半について立体構造の解析を行うこととする。糖の環構造は ⁴C₁ 構造 (Fig.2) を維持しているため、

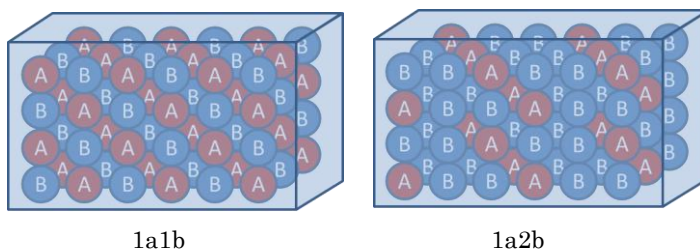


Fig.1 Configurations of α - β - monosaccharides in unit cell on sugar aqueous MD model

5つの水酸基およびC5-C6の回転角のみについて、これらの分布と平均を糖の立体構造の決定に用いる。ここで、水酸基の回転角は水分子や他の糖分子との相互作用によってフレキシブルに変化している。そこで、ある回転角を維持した期間についても調べ、その期間によって回転角に重み付けした平均を求めることとする。これら回転角の平均手法には単位ベクトル合算法を用いる。次に、糖分子の6つの酸素と水分子の酸素間、および糖分子の酸素と他の糖分子の酸素間の動径分布解析を行い、糖分子と水分子および糖分子どうしがどの位置でどのような割合で分布しているかを求める。これらの情報から、糖分子-水分子、および糖分子-糖分子会合体の構造予測を行う。これらの予測した構造について Gaussian09[4]を用いて NMR 結合定数の理論計算を行う。

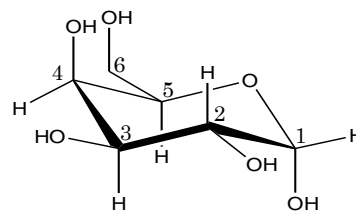


Fig.2 4C_1 conformation of α -Gal

【結果】 いずれのモデルも、手順 3.によって、目的の温度と圧力に達した。Gal の 2つのモデル (1a1b、1a2b) について、Fig.3 に手順 3.におけるエネルギーと密度の推移を示す (最初の 100 ps は手順 2.での経過時間)。どちらのモデルもおよそ 200 ps まで密度とエネルギーが急激に変化し、700 ps 程度から一定になっている。また、モデル 1a2b が 1a1b よりもエネルギーが 200 kcal/mol 程度低く、密度が 0.01 g/cm^3 程度高いことから、1a2b の方がより高い密度でより安定化することがわかった。後半の 400 ps (700 ~ 1100 ps) について、各糖の 5つの水酸基および C5-C6 の回転角の単位ベクトル合算法による平均を求め、糖分子-水分子、および糖分子-糖分子の酸素間の距離の動径分布解析を行った。これらの解析の詳細はポスター発表時に報告する。

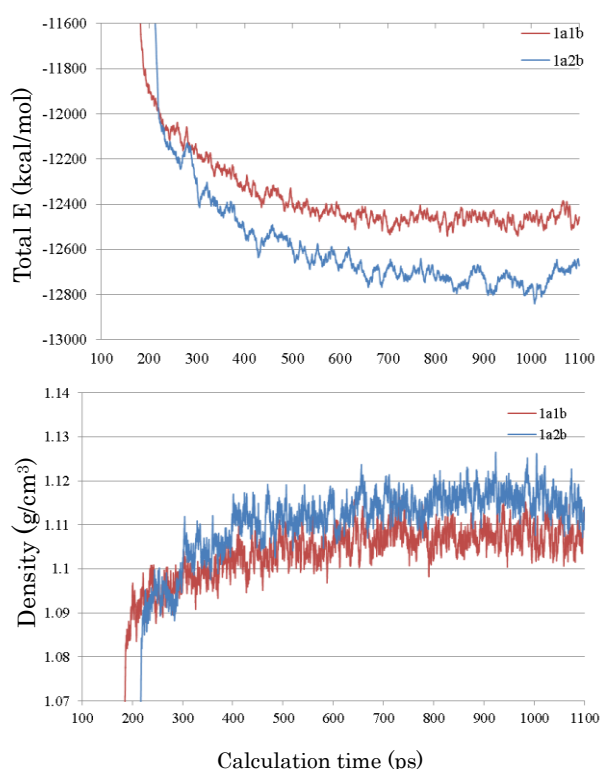


Fig.3 Total energy and density of NPT ensemble calculations

【参考文献】

- [1] M. Oikawa, S. Adachi, S. Kusumoto, *Org Lett.*, 2005, 7; 661-664.
- [2] AMBER11, P.A. Kollman *et. al.*, University of California, San Francisco, 2010.
- [3] CONFLEX6, H. Goto, S. Obata, T. Kamakura, N. Nakayama, K. Ohta; Conflex Corp., Tokyo, 2006.
- [4] Gaussian 09, Revision A.02: M. J. Frisch, *et. al.*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.