

分子動力学シミュレーションによるシクロデキストリンの水和構造の理論的研究

(広島大院・理[†], 広島大 QuLiS[‡], PNNL[§]) 赤瀬大^{†,‡}, 相田 美砂子^{†,‡}, Sotiris S. Xantheas[§]

A theoretical study on solvation structure of cyclodextrins using MD simulation

(†Center for Quantum Life Sciences, ‡Graduate School of Science, Hiroshima Univ.,

§Pacific Northwest National Laboratory)

Dai Akase^{†,‡}, Misako Aida^{†,‡}, Sotiris S. Xantheas[§]

【序】シクロデキストリン(CD)は α -D-グルコースが 1,4-グリコシド結合によって結合した環状オリゴ糖であり、天然ではでんぷんに酵素が作用することで生成される。最も一般的なシクロデキストリンは、グルコース 6,7,8 量体の α -, β -, γ -シクロデキストリンである(図 1)。これらのシクロデキストリンはドーナツ型の分子構造をもち、その中心の空洞に様々なゲスト分子を包接する。その包接機能を利用して、シクロデキストリンは食品、化粧品、医薬品、家庭用品など様々な分野に広く応用されている。

シクロデキストリン分子は OH 基を残基あたり 3 つもつため分子の外側は親水的であるが、空洞内部は幾分疎水的である。水溶液中ではこの疎水的な空洞に溶媒水分子が取り込まれており、ゲスト分子が空洞内の不安定な水分子を置換することが包接体生成の推進力と考えられている。したがって、シクロデキストリン分子の水和構造を明らかにすることは包接機構の理解に重要である。

我々はこれまでに量子化学計算を用いて気相中におけるシクロデキストリン分子および 2 量体の様々なコンフォマーの安定構造を計算し、気相中におけるシクロデキストリンの安定構造を得た。本研究では、分子動力学(MD)法を用いて α -, β -, γ -シクロデキストリン水溶液のシミュレーションをおこない、水溶液中におけるシクロデキストリン分子の構造と気相中における安定構造との比較およびシクロデキストリン分子の水和構造について議論する。

【計算方法】まず、シクロデキストリンの力場を評価するために気相中でシクロデキストリン分子の様々なコンフォマーの相対エネルギーを計算し、量子化学計算(B3LYP, ω B97X-D, MP2)の結果と比較した。シクロデキストリンの力場には CHARMM[1]と GLYCAM[2]を用いた。計算プログラムは NAMD を使用した。水溶液の MD シミュレーションはシクロデキストリン分子と水 5000 分子の系で立方体のユニットセルでおこなった。水分子の力場は TIP3P を使用した。周期的境界条件を用い、静電相互作用は Particle Mesh Ewald 法で、van der Waals 相互作用はスイッチング距離 10 Å、カットオフ距離 12 Å で取り扱った。また、水素原子の共有結合は SHAKE 法により固定し、タイムステップ 1.0 fs で時間発展させた。温度制御には Langevin dynamics、圧力制御には Nosé-Hoover Langevin piston 法を使用した。シクロデキストリンの初期構造は気相中における量子化学計算で安定であった 4 つのコンフォマーの構造を用いた。5000 ステップのエネルギー最小化の後に、 NpT 一定($p = 1.01325$ bar, $T = 300$ K)の MD シミュレーションをおこなった。さらに、 NpT 一定の MD シミュレーションから得られた

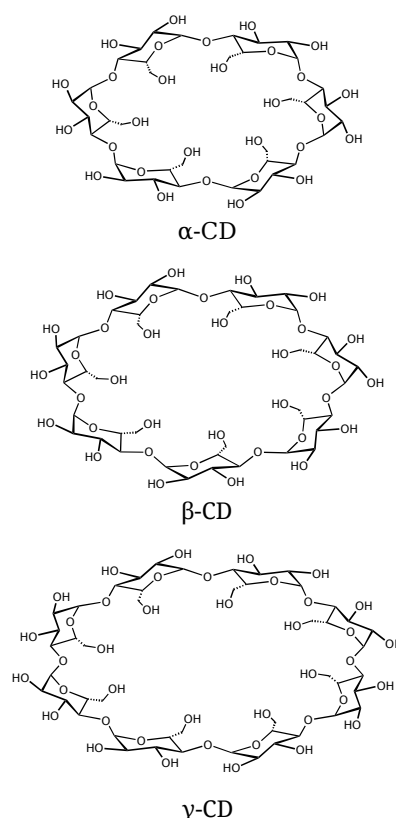


図 1 シクロデキストリンの化学構造

Vを用いて、NVT 一定の MD シミュレーションをおこなった。

【結果と考察】表 1 にシクロデキストリン分子の様々なコンフォマーの相対エネルギーの量子化学計算の結果に対する力場の平均絶対誤差を示す。すべての場合で GLYCAM より CHARMM のほうが小さい平均絶対誤差を示した。この結果より、水溶液の MD シミュレーションには CHARMM を用いた。

表 2 に NVT 一定の MD シミュレーションから得られたシクロデキストリン分子の水素結合の数の平均を示す。量子化学計算の結果から α -, β -, γ -シクロデキストリン分子の気相中の最安定構造は homodromic な水素結合ネットワークをもちそれぞれ 12, 14, 16 本の分子内水素結合を形成していることが分かっているが、水溶液中での MD シミュレーションではそのような水素結合ネットワークは形成されず、分子内水素結合の数の平均はかなり少なくなっている。溶媒水分子との分子間水素結合及び合計の水素結合の数の平均は分子が大きくなるにつれて多くなるが、分子内水素結合は β -シクロデキストリンで最大となった。これは、 γ -シクロデキストリン分子の柔軟性が高いため分子間水素結合を多く形成できるコンフォメーションをとれるためであると考えられる。

あるトラジェクトリーにおける α -シクロデキストリンの分子内及び分子間水素結合の本数の時間変化を図 2(a)に示す。約 $t=3$ ns から 9 ns の間で、分子内水素結合の本数が少なくなり分子間水素結合の本数が増えているのがわかる。このとき α -シクロデキストリン分子はドーナツ型の大環状構造が部分的に崩れ図 2(c)に示すような 1 つのグルコース残基の CH_2OH 基が空洞内部に貫入する構造になっていることがわかった。この構造は約 $t=9$ ns に元の構造に戻った。同じトラジェクトリーにおける α -シクロデキストリン分子の空洞内の水分子の数の時間変化を図 2(b)に示す。空洞内には最大 4 個の水分子が存在しており、約 $t=3$ ns から 9 ns の分子内水素結合が減少している間は、空洞内の水分子の数も減少している。これは、 CH_2OH 基が貫入し空洞内に存在した水分子を排出したためである。このように、 α -シクロデキストリン分子は水溶液中で少なくとも 2 つの状態が存在することが示唆された。

表 1 気相中におけるコンフォマーの相対エネルギーの平均絶対誤差 (kJ/mol)

system	n^a	CHARMM	GLYCAM
α -CD B3LYP	32	9.2	19.4
α -CD ω B97X-D	29	14.7	24.6
α -CD MP2	13	10.8	23.9
β -CD B3LYP	15	8.3	18.9
β -CD ω B97X-D	15	19.3	27.5
β -CD MP2	6	4.9	22.3
γ -CD B3LYP	22	12.8	21.0
γ -CD ω B97X-D	22	21.4	29.6
γ -CD MP2	6	7.5	24.8

a) number of conformer

表 2 水素結合の数の平均

	分子内	分子間	合計
α -CD	3.9	34.3	38.2
β -CD	5.8	38.7	44.5
γ -CD	5.3	46.2	51.6

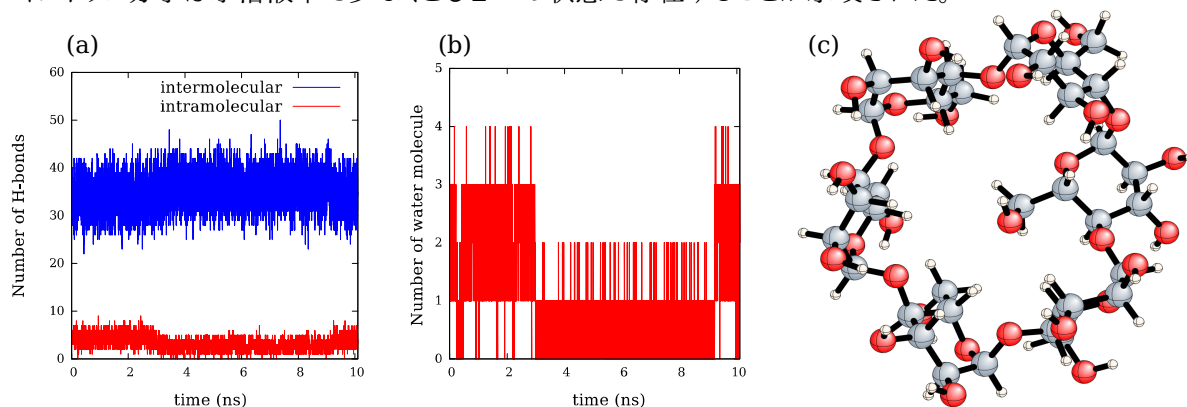


図 2 (a) α -CD の分子内および分子間水素結合の本数, (b) α -CD の空洞内の水分子の数, (c) グルコース残基が空洞に貫入した α -CD の構造

[1] O. Guvench, S. N. Greene, G. Kamath, J. W. Brady, R. M. Venable, R. W. Pastor and J. Mackerell, Alexander D., *J. Comput. Chem.*, **29**, 2543 (2008).

[2] K. N. Kirschner, A. B. Yongye, S. M. Tschampel, J. Gonzalez-Outeirino, C. R. Daniels, B. L. Foley and R. J. Woods, *J. Comput. Chem.*, **29**, 622 (2007).