

グルコースとトレハロースの水和構造の水素結合ネットワーク

¹広島大院理, ²広島大 QuLiS

○赤瀬 大^{1,2}, 吉川 太基^{1,2}, 相田 美砂子^{1,2}

Hydrogen bond networks within the hydration shell around glucose and trehalose

○Dai Akase^{1,2}, Taiki Yoshikawa^{1,2}, Misako Aida^{1,2}

¹Department of Chemistry, Graduate School of Science, Hiroshima University, Japan

²Center for Quantum Life Sciences, Hiroshima University, Japan

【Abstract】 Trehalose is a disaccharide formed from two glucose molecules by a 1,1-glucosidic bond. QM/MM-MD simulations were performed for hydrated glucose and trehalose using a droplet model containing the solute molecule surrounded by water molecules. The hydrogen bond networks within the hydration shell around the solute molecule were analyzed. The results showed that the intramolecular hydrogen bond networks formed in the equilibrium structures optimized in the gas phase were broken to form intermolecular hydrogen bonds to water molecules in the hydrated system and that the number of hydrogen bonds for O⁴ and O⁶ of a trehalose conformer is smaller than that for O⁴ and O⁶ of the corresponding glucose conformer, respectively.

【序】トレハロース (C₁₂H₂₂O₁₁) はピラノース型の D-グルコース (C₆H₁₂O₆) が 1,1-グリコシド結合で脱水縮合した非還元性の二糖である。トレハロースには 3 種類の異性体が存在するが、一般にトレハロースといえは、2 分子の α-D-グルコースから構成される α,α-トレハロースを指す。α-D-グルコースと α,α-トレハロースの化学構造を Fig. 1 に示す。トレハロースは他の二糖類やグルコースに比べて、タンパク質や細胞膜などの生体高分子を安定化し、様々な外的ストレスによる変性や凝集を防ぐ効果が強いことが報告されている [1,2]。しかしながら、このトレハロースによる安定化の分子レベルのメカニズムは未だよく分かっていない。本研究では、このトレハロースの特異的な性質が水和構造の水素結合ネットワークに関連しているのではと考え、QM/MM-MD 法を用いて、水溶液中におけるグルコースおよびトレハロースの分子シミュレーションを行ない、水和構造の水素結合ネットワークを解析した。

【方法】HONDO を使用して *NVT* 一定の QM/MM-MD シミュレーションを行った。気相中の系統的な構造探索によって安定構造として得られた配座異性体を初期構造に用いた。α-グルコースと β-グルコースそれぞれについて、MP2(full)/aug-

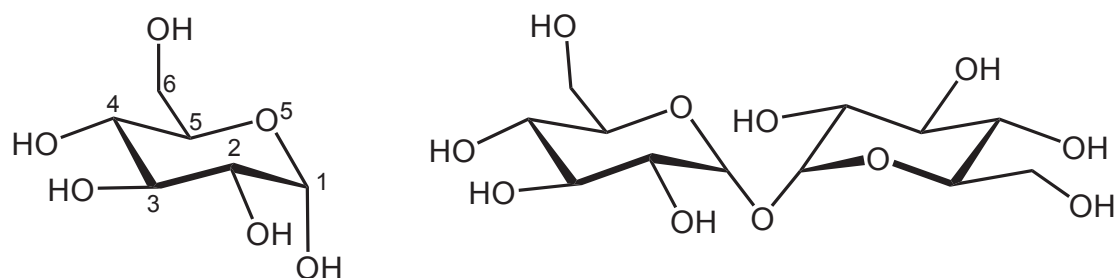


Fig. 1. Chemical structures of α-glucose and α,α-trehalose molecules with atom labelings.

Table 1. The average values of the number of water molecules hydrogen-bonded to the solute molecule (n_w), the number of hydrogen bonds of the solute molecule (n_{HB}), the number of hydrogen bonds for oxygen i of the solute molecule ($n_{HB}(O^i)$) for a trehalose conformer and the corresponding glucose conformer.

| | n_w | n_{HB} | $n_{HB}(O^1)$ | $n_{HB}(O^2)$ | $n_{HB}(O^3)$ | $n_{HB}(O^4)$ | $n_{HB}(O^5)$ | $n_{HB}(O^6)$ |
|-----------|-------|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| glucose | 9.9 | 12.6 | 2.2 | 2.6 | 2.2 | 3.7 | 0.8 | 3.6 |
| trehalose | 13.4 | 16.5 | 0.9 | 2.3 | 2.1 | 2.0 | 0.9 | 2.3 |

cc-pVDZ レベルで安定構造として得られた $O^5-C^5-C^6-O^6$ と $C^5-C^6-O^6-H^{O6}$ の立体配座が異なる 11 種類の配座異性体を初期構造とした。トレハロース分子は、MP2(full)/6-31G*レベルで得られた 104 個の安定構造の中から、グリコシド結合の関わる $O^5-C^1-O^1-O^{1'}$ と $C^1-O^1-O^{1'}-O^{5'}$ の立体配座が異なる代表的ないくつかの配座異性体を初期構造に選択した。ドロップレットモデルを採用し、グルコース分子は 148 個、トレハロース分子は 216 個の水分子で水和させ、分子力学法に基づく simulated annealing により構造を安定化させた後、QM/MM-MD を行なった。グルコースあるいはトレハロース分子を QM (HF/3-21G), 水分子を MM (TIP3P) で取り扱った。タイムステップは 0.2 fs, 温度は 300 K とした。水素結合は、距離 $R(OH\cdots O) \leq 2.5 \text{ \AA}$, 角度 $\theta(O-H\cdots O) \geq 90^\circ$ により判定した。

【結果と考察】 QM/MM-MD のトラジェクトリを解析した結果、ほとんどのトラジェクトリでグルコースおよびトレハロースの $O^5-C^5-C^6-O^6$ の立体配座は安定していた。そこで、この $O^5-C^5-C^6-O^6$ の立体配座が変化しない時間領域で、初期構造である配座異性体ごとに水素結合ネットワークを解析した。

気相中の安定構造では、グルコースは分子内で $O^1H\cdots O^2H\cdots O^3H\cdots O^4[H\cdots O^6]$ あるいは $[O^6H\cdots]O^4H\cdots O^3H\cdots O^2H\cdots O^1$ の水素結合ネットワークを形成している。トレハロースの安定構造でも、2つのグルコースユニット間で分子内水素結合が形成されない限り、 $O^2H\cdots O^3H\cdots O^4$ あるいは $O^4H\cdots O^3H\cdots O^2$ の分子内水素結合ネットワークが形成している。水溶液中の MD シミュレーションでは水分子との分子間水素結合が形成され、この分子内水素結合ネットワークが完全に保持されている時間はほとんどなかった。

Table 1 に、気相中の最安定構造である $O^5-C^1-O^1-O^{1'}$ と $C^1-O^1-O^{1'}-O^{5'}$ の二面角がそれぞれ 70.0° のトレハロースの異性体とそのトレハロースと $O^5-C^5-C^6-O^6$ の立体配座が同じグルコースの配座異性体を初期構造にしたトラジェクトリにおける溶質分子と水素結合した水分子の数、溶質分子の水素結合の数の平均値をまとめた。このトレハロースの立体配座ではグルコースユニット間での分子内水素結合はほとんど形成されておらず (平均 0.126 本)、2つのグルコースユニットはそれぞれ水分子と水素結合している。グルコース分子の 5 個の OH 基に対して、トレハロース分子は 1.6 倍の 8 個の OH 基を有する。しかしながら、グルコースに比べてトレハロースの水素結合の本数は 1.31 倍、水素結合している水分子の数は 1.35 倍程度だった。トレハロースではグルコースと比べて、グリコシド結合形成によって OH 基の失われた O^1 の水素結合が少なくなっているだけでなく、距離の離れた O^4 および O^6 の水素結合の本数が少なくなっていることが見いだされた。

【参考文献】

- [1] M. Sola-Penna, J. R. Meyer-Fernandes, *Arch. Biochem. Biophys.*, **360**, 10–14 (1998).
- [2] J. K. Kaushik, R. Bhat, *J. Biol. Chem.*, **278**, 26458–26465 (2003).