

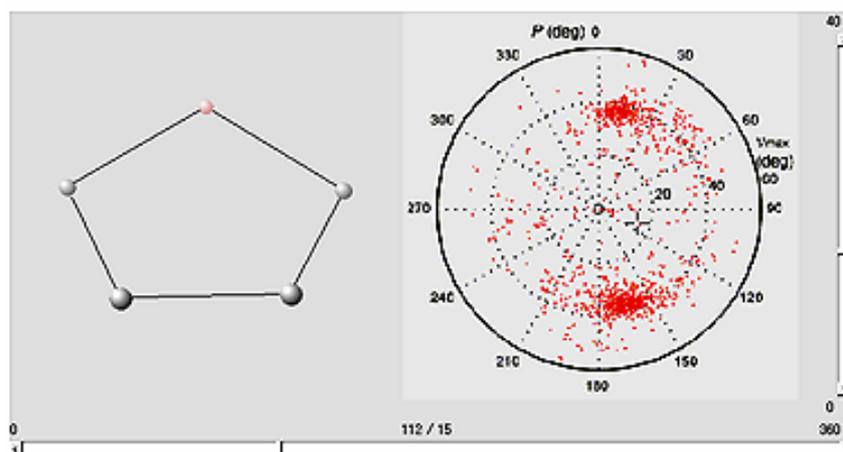
2P053 分子の動きは超空間における「ヒモ」である： コンフォメーション空間多様体のパーコレーション解析

(徳島大薬¹・高知大理²・東和重工³・徳島大工⁴・東理大薬⁵)

○後藤 了¹; 小松和志²; 宗像達夫³; 堀 均⁴; 寺田 弘⁵

ケンブリッジ構造データベース(CSD)収載化合物のうち5員環構造を有するものについて5員環部分の二面角 τ_i を主成分分析(PCA)すると円周に分布する^{1,4)}。5員環では、分子全体の回転の自由度3を差し引くと構造変化における独立変数は2つと考えられるが、解析結果でも第1主成分(PC1)と第2主成分(PC2)のみ十分大きい固有値が得られ、この2次元空間において種々の化合物の配座は円周上に局在する。NIHのPROSIT解説サイト<http://cactus.nci.nih.gov/pseudo-visual/>で公開されている視覚化プログラム(上図)は、この変換処理について理解を促す³⁾。

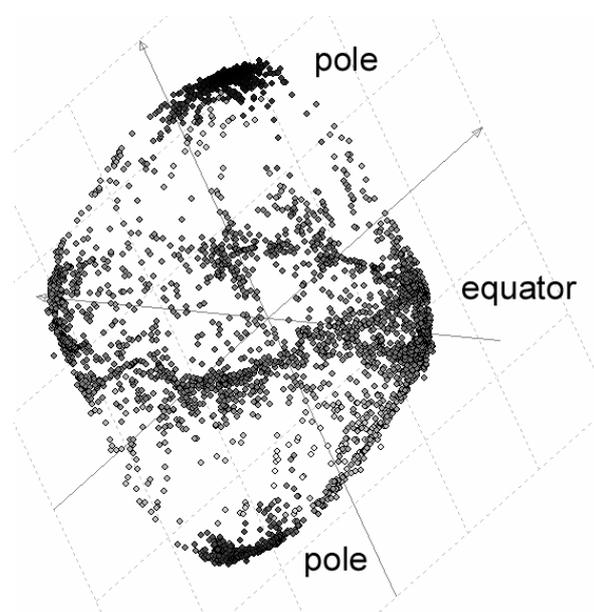
Pseudorotation Visualization



このような解析は6員環、7員環については詳細に研究されているが、8員環以上ではまだ不明な部分が多い^{3,5)}。演者らはこの解析をより大きな環構造へ適用することがいずれはマクロライドやタンパク質などの巨大分子への応用につながることを期待し、配座探索プログラムによって得られた環構造化合物の結果が形成する配置空間について詳細に調べた。分子構造はAMBER99力場を用いDFP法にて極小化した。グローバル探索はCONFLEXアルゴリズムを適用し、簡易な焼き鈍し計算と粗視化による探索効率の向上を行った。

このような解析は6員環、7員環については詳細に研究されているが、8員環以上ではまだ不明な部分が多い^{3,5)}。演者らはこの解析をより大きな環構造へ適用することがいずれはマクロライドやタンパク質などの巨大分子への応用につながることを期待し、配座探索プログラムによって得られた環構造化合物の結果が形成する配置空間について詳細に調べた。分子構造はAMBER99力場を用いDFP法にて極小化した。グローバル探索はCONFLEXアルゴリズムを適用し、簡易な焼き鈍し計算と粗視化による探索効率の向上を行った。

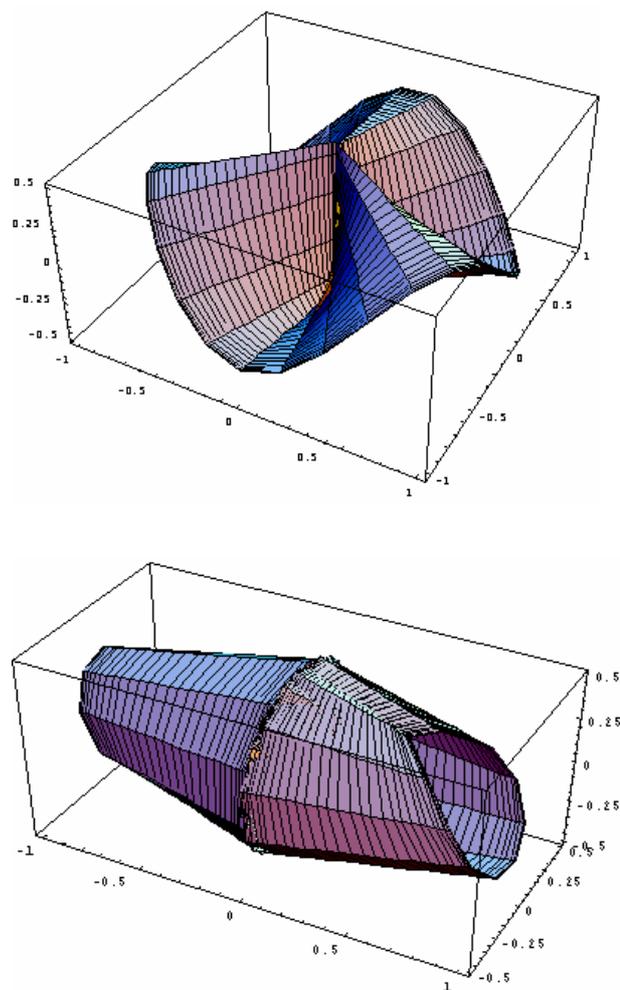
6員環の独立変数は3つだが、すべて球面に分布する⁵⁾。ここで2種類の椅子型配座は北極と南極となり、6種類の舟型配座が赤道で閉じたinterconversion pathway(ICP)を描く⁵⁾。CSDに登録された6員環構造のPCAでも同じ現象が確認されている^{4a,4c,4d)}。演者らはグルコース(β -D-glucopyranose)などの糖分子について配座探索計算を行った。その結果($\Delta E < 50$ kcal/mol)を解析すると右図のようになった。幾何学的にこの3次元空間中の球面は2次元のスフェアといい、6員環の配座における自由度は概ね2であることを意味している。



7員環の解析としては椅子型配座と舟型配座の2系統の閉じたICPが予測されていた²⁾が、結晶構造をPCA解析したところ主成分は4つであり、4次元空間の中で重なり合わない2つのリングを形成した^{4e-4g)}。

演者らはcycloheptaneについて解析した。結晶構造での報告例と同様に7員環では4つの主成分で固有値が大きく、この4次元空間中で舟型配座と椅子型配座間それぞれの閉じたICPが得られた。それぞれのプロットの配座を確認すると舟型のICPに対して椅子型のICPは3倍の周期となり、椅子型/舟型の対応関係を直線で近似したものを3次元投影すると図のようになる。この直線は円を近似するもので、この図形は幾何学的には2次元トーラス（ドーナツ形状）の表面と同相であると推定し、その検証を行っている。

以上を示した6員環・7員環の配座は3次元空間・4次元空間の中で球面およびトーラス表面という我々の理解が容易な図形に局在しており、これは立体構造の変化を理解する上で極めて好都合な性質である。8員環や9員環の配座では問題は複雑さを増し、さらに高次元に展開される。しかしながら、天然物や医薬品分子では二重結合や縮合環などにより自由度は制限されるので、これまでに述べた4次元モデルまでの範囲で、多くの分子構造の解析に利用することが可能である。そこで、5,6,7,8,9員環が互いに縮合した構造を有するシガトキシンについて解析し、配座の数え上げ計算を試みた。



【参考文献】

- 1) J.E. Kilpatrick; K.S. Pitzer; R. Spitzer; *J. Am. Chem. Soc.* 69(1947) 2483-2488.
- 2) J.B. Hendrickson; *J. Am. Chem. Soc.* 89(1967) 7036-7043, 7047-7061.
- 3) C. Altona; M. Sundaralingam; *J. Am. Chem. Soc.* 94(1972) 8205-8212.
- 4) a) F.H. Allen; M.J. Doyle; R. Taylor; *Acta Cryst. B47(1991)* 29-40, 41-49, 50-61. b) F.H. Allen; M.J. Doyle; O. Johnson; *Acta Cryst. B47(1991)* 62-67. c) F.H. Allen; R. Taylor; *Acta Cryst. B47(1991)* 404-412. d) F.H. Allen; M.J. Doyle; T.P.E. auf der Heyde; *Acta Cryst. B47(1991)* 412-424. e) F.H. Allen; J.A.K. Howard; N.A. Pitchford; *Acta Cryst. B49(1993)* 910-928. f) F.H. Allen; J.A.K. Howard; N.A. Pitchford; J.G. Vinter; *Acta Cryst. B50(1994)* 382-395. g) F.H. Allen; S.E. Garner; J.A.K. Howard; N.A. Pitchford; *Acta Cryst. B50(1994)* 395-404.
- 5) D. Cremer; J.A. Pople; *J. Am. Chem. Soc.* 97(1975) 1354-1358.