

2P059 密度汎関数理論による α -*N*-アセチルノイラミン酸のコンホメーション解析

(岐大院連農¹・CREST²・岐大地域³・愛知教大自然⁴) 澤田 敏彦^{1,2}, 橋本 智裕³, 中野 博文⁴, 重松 幹二¹, 石田 秀治¹, 木曾 眞^{1,2}

【序】 α -*N*-アセチルノイラミン酸 (α -Neu5Ac) **1** は、糖脂質や糖タンパク質糖鎖の非還元末端に存在しており、生体内で様々なレセプター分子と相互作用する。これまでに、 α -Neu5Ac 含有糖鎖の構造を NMR や X 線結晶構造解析で分析した例はあるが、高精度な理論計算で検討した報告はない。一般的に、糖鎖は巨大で且つコンホメーションの自由度が高い分子なので、糖鎖を高精度な分子軌道法で直接検討することは難しい。従って、糖鎖を単糖サイズに分割した後、それぞれについて安定構造をいくつか求め、その安定構造同士を再度結合させて検討するという方法が効率的である。そこで、 α -Neu5Ac **1** の安定構造を密度汎関数理論 (DFT) で解析した。

【方法】 α -Neu5Ac **1** における 81 個の C-OH 結合(4, 7, 8, 9 位)回転異性体を作成して DFT で検討した。すなわち、 α -Neu5Ac **1** の 6 員環コンホメーションを ²C₅ に配向させ、2 面体角 H₅-C₅-N-H_N を 180 度とした (**Figure 1**)。さらに、C₆-C₇間、C₇-C₈間、及び C₈-C₉間の立体配座をそれぞれゴーシュ・ゴーシュ (gg)、トランス (t)、ゴーシュ+ (g+) に配向させて基本構造を得た (**Scheme 1**)。この基本構造は、NMR による研究で支持されている。

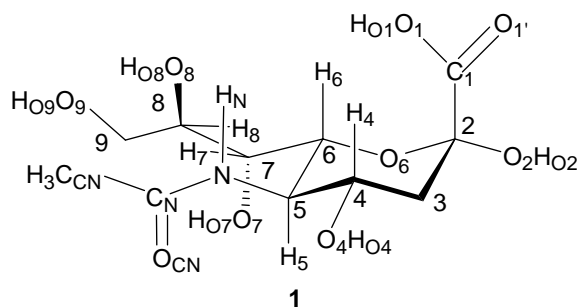
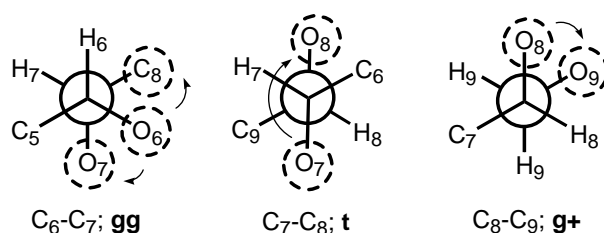
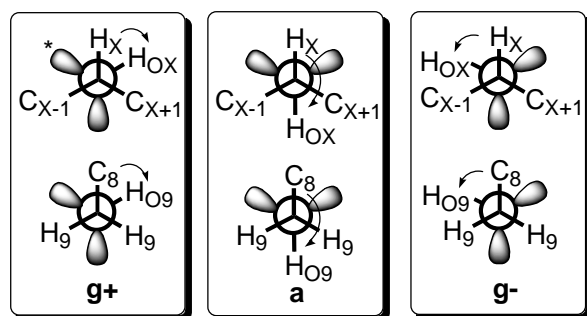


Figure 1. α -*N*-acetylneuraminic acid (α -Neu5Ac) **1**



Scheme 1. Initial orientations at C₆-C₇, C₇-C₈, and C₈-C₉ bonds of α -Neu5Ac **1**.

次に、4, 7, 8, 9 位に存在する OH 基の C-OH 結合を、g+, アンチ (a)、ゴーシュ- (g-) に配向させて 81 個の C-OH 結合回転異性体を作成した (3⁴=81、**Scheme 2**)。作成した初期構造について、全ての構造パラメーター (原子間距離、結合角、2 面体角) を HF/3-21G* で最適化した後、最安定なものから 4.0 kcal/mol 以内の構造を、さらに B3LYP/6-31G** で構造最適化した。得られた安定構造について、B3LYP/6-31++G** でシングルポイントエネルギー計算を行った。また、安定構造間の異性化も検討した。一方で、水溶液中での安定構造を知るために、 α -Neu5Ac **1** の擬似水和構造を求めた。



Scheme 2. C_x-O_xH_{ox} (X=4, 7, 8) and C₉-O₉H₉ bonds rotamers of α -Neu5Ac **1**.

* The lobe is a lone-pair on the oxygen atom.

【結果と考察】安定構造において、6員環の²C₅コンホメーションとC₆-C₇-C₈-C₉間の配向 gg、t、g+が保たれていた。最安定構造 **A_4a** では、分子内水素結合ネットワーク O₉-H₀₉···O₈-H₀₈···O₁-C₁ 及び、O₇-H₀₇···O_{CN}-C_N-N-H_N が形成された (Figure 2)。また、2.0 kcal/mol 以内の安定構造を 5 タイプ 13 個見出した (Table 1)。いずれの構造も分子内水素結合を複数個もつが、その数と安定性の間に顕著な相関は見られなかった。各安定構造間の異性化を検討した結果、最大で 4-5 kcal/mol のエネルギー障壁が存在した。 α -Neu5Ac 1 の擬似水和構造を求めるために、安定構造 **A_4a** における分子内水素結合周辺に水分子を配置して同様に構造最適化したところ、分子内水素結合が切断されて、 α -Neu5Ac 1 と水分子の間で新たな水素結合が形成された (Figure 3)。最適化構造 **wA_4a** は、X線結晶構造と類似した。

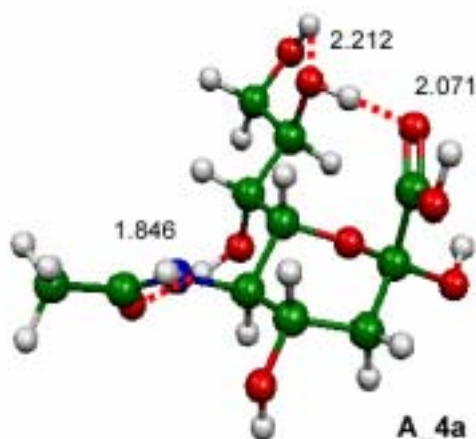


Figure 2. The global minimum structure **A_4a** of α -Neu5Ac 1 at B3LYP/6-31G** level.

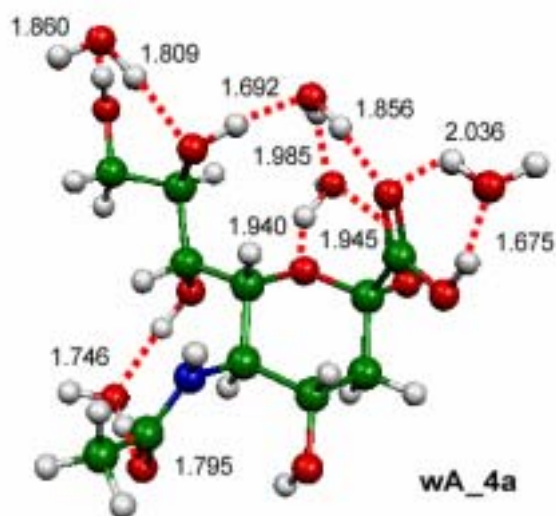


Figure 3. The optimum structure **wA_4a** of the global minimum **A_4a** complexed with water at B3LYP/6-31G** level.

Table 1. Relative energies in kcal/mol of the stable structures.

Entry	Stable structure	B3LYP/6-31G**//		B3LYP/6-31++G**//
		B3LYP/6-31G**	B3LYP/6-31G**	B3LYP/6-31G**
		ΔE	ΔG^1	ΔE
1	A_4a	0.000	0.000	0.000
2	B	1.462	0.625	1.531
3	C_4a_9g+	1.340	1.100	0.598
4	D_9a	2.029	0.730	0.930
5	E_9a	1.817	0.877	1.229

¹ Gibbs free energies were calculated at 298.15 K 1.0 atm.