

グルコース、マルトースおよびラミナラビオースの安定構造とコンフォメーション解析についての再考 —— 経験的力場計算法の応用 ——

小林久芳、山口克、北村進一、*
尾崎拓彦*、久下喬*

Reexamination on the stable structures and conformation analysis of glucose, maltose and laminarabiose. Application of empirical force field calculation

HISAYOSHI KOBAYASHI, MASARU YAMAGUCHI, SHINICHI KITAMURA,*
TAKUHIKO OZAKI* and TAKASHI KUGE*

The full optimized structures of glucose are obtained by means of empirical force field (MM2) and ab initio molecular orbital(MO) calculations. The calculated bond lengths, bond angles and dihedral angles are in good agreement with the data from X ray crystal analysis. The most stable conformation and conformation energy map are calculated for maltose and laminarabiose employing the MM2 method. The results are consistent with the earlier works by Kitamura et al. as to the bond angle and dihedral angles at the most stable conformation. However both methods give quite different features of energy map. The structural relaxation of glucose residue is found essentially important in order to calculate the energy map by the MM2 method.

1. はじめに

最近の産業や生活に使用される材料・素材の変化の特徴として、プラスチックからセラミックスへのいわゆる“油”から“石”への変化と、一方では人工的に合成された石油化学製品から天然に存在する高分子を改良して生活材料として利用しようとする、いわゆる“ハード”から“ソフト”への移行が伺える。後者の例としてデンプンや多糖類などの以前は食料として考えられていたものが、高吸水性ポリマーや医薬品の材料として注目されている。グルコースはこれらの

天然高分子の単位構造の一つであり、グルコースが縮重合する様式の違いにより種々の形態の高分子ができあがっている。さらに、グルコースからマルトースなどの二糖類ができるときのグルコース残基間の結合(グリコシド結合)の位置と結合角および傾角(二面体角)によって高分子の高次構造は決定されるといってもよい。従って、グリコシド結合回りのエネルギー情報を得ることは高分子化学の基礎研究としてだけでなく、新しい天然高分子材料開発という応用上、実用上の観点からも、有意義かつ重要な研究テーマである。

マルトースのコンフォメーション解析については既

京都府立大学生活科学部応用化学研究室

Laboratory of Applied Chemistry, Faculty of Living Science, Kyoto Prefectural University.

*京都府立大学農学部天然高分子化学研究室

Laboratory of Biopolymers, Faculty of Agriculture, Kyoto Prefectural University.

に北村らによって先駆的研究が行なわれている。[1,2] またラミナラビオースのコンフォメーション解析も進行中であるが、本研究ではより精度の高い方法を用いて既に得られた結果の再検討を行なった。

2. 計算方法の概要

本研究では文献 [1,2] で用いられたものとは異なる二つの方法を採用した。一つは非経験分子軌道法 (ab initio MO法) であり、他方はN. L. アリンジャーによって提唱された経験的力場計算法でMolecular Mechanicsバージョン2法 (MM2法) と呼ばれている。MO法で安定構造を求めるにはまず、分子の電子状態と全電子エネルギーを計算する。次にそれを核に対するポテンシャルエネルギーとして捉えることにより、安定構造はエネルギー曲面上の極小点として見出される。具体的にはポテンシャルエネルギーを核の変位で微分して得られる“力”の方向に分子を変形させ、再び全電子エネルギーを計算する。さらにポテンシャルエネルギー、“力”、分子変形という順に計算を繰返し、“力”が実質的にゼロになる点に達すれば安定構造が得られる。この過程を構造最適化と呼んでいる。

MM2法では電子状態については考えずに、始めから結合をもつ構造として分子を扱う。(MO法では電子状態を計算した結果、結合の有る場所が決まる。) 原子の種類ごとに定まった理想的な結合長からのずれによる不安定化を立体エネルギーとして計算する。結合角や二面体角についても同様である。これ以外に結合していない原子間でのvan der Waals相互作用エネルギーも評価して立体エネルギーに加える。この立体エネルギーが極小になるように分子の構造を変化させていくが、この過程はMO法と同じである。

MM2法も文献 [1,2] の計算方法と同様に経験的な方法であるが、二つの方法での立体エネルギーの評価の仕方やパラメータの採り方はかなり異なっている。その詳細は成書を参照されたい。[3,4] 以下に文献 [1,2] と本研究で行なった計算の相違点をまとめておく。

文献 [1,2] の方法

- ① グルコースの構造についてはX線結晶解析の結果をそのまま用いている。
- ② マルトース、ラミナラビオースの計算では、二つの二面体角のみを変化させてエネルギー地図を作成している。

本研究での方法

- ① MO法およびMM2法でグルコースの構造を完全に最適化し、得られた結果をX線結晶解析の結果と比較した。
- ② マルトース、ラミナラビオースにおいてもMM2法

で、すべての自由度を変化させて最安定構造を計算した。次に得られた最安定構造からグリコシド結合回りの二つの二面体角 (詳細は後述) のみを変化させたときのエネルギー地図を作成した。

3. 結果・考察

3. 1. グルコースの最安定構造

図1に α -D-グルコースの構造式と炭素および酸素原子に付けたラベルを示す。 α -及び β -D-グルコース分子内の結合長、結合角、二面体角について、X線解析からのデータ [5] とMM2法、MO法で得られた計算結果との比較を表1に示す。文献 [5] のデータは多くの関連化合物についての平均値であり、C(1)-O(1)結合に関する構造パラメータ以外は α -、 β -D-グルコース間でも平均してある。MM2計算は α -、 β -D-グルコースの両方に対して行なったが、MO計算は後者のみである。

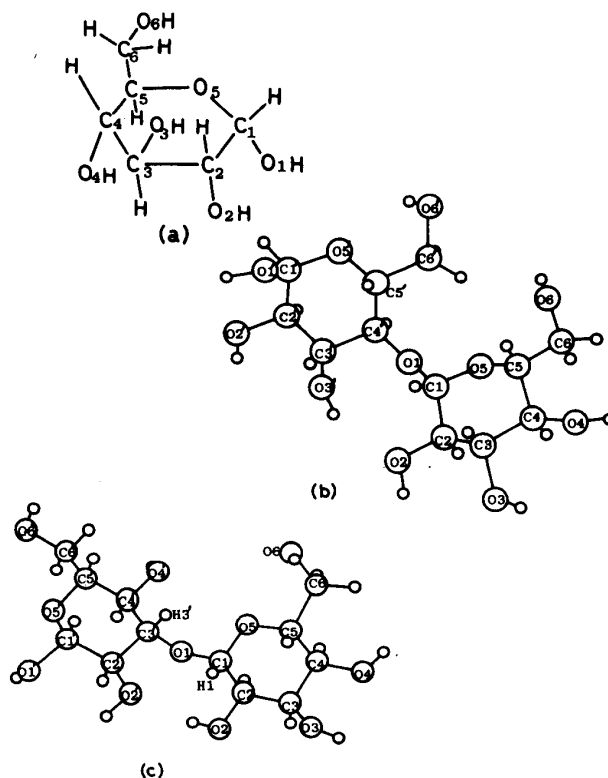


図1 α -D-グルコースの化学構造式およびマルトース、ラミナラビオースの分子模型表示 (a) α -D-グルコース (b) マルトース (c) ラミナラビオース

結合長で比較すると、X線解析のデータとMO計算の結果は0.045Å以内で、前者とMM2計算の結果とは0.029Å以内で一致している。X線解析のデータは結晶に対するものであり、計算は一個の分子に対して行なったのであるから、多少の不一致はやむを得ない点を考慮すると、二つの計算方法の構造を予測する上での信

表1 グルコースの結合長、結合角、二面体角の実験データ [5] とMM2、MO計算結果の比較

原子のラベル	実験値	MM2 α^a	MM2 β^a	MO γ^a
結合長 ^b				
C(1)-C(2)	1.532	1.538	1.539	1.572
C(2)-C(3)	1.521	1.533	1.536	1.550
C(3)-C(4)	1.523	1.536	1.537	1.563
C(4)-C(5)	1.525	1.542	1.541	1.570
C(5)-C(6)	1.514	1.541	1.541	1.558
C(1)-O(1) eq ^c	1.389		1.418	1.426
C(1)-O(1) ax ^c	1.415	1.417		
C(2)-O(2)	1.423	1.416	1.418	1.434
C(3)-O(3)	1.429	1.415	1.417	1.423
C(4)-O(4)	1.426	1.417	1.417	1.436
C(5)-O(5)	1.436	1.425	1.424	1.437
C(6)-O(6)	1.427	1.417	1.416	1.423
C(1)-O(5) eq ^c	1.429		1.422	1.435
C(1)-O(5) ax ^c	1.414	1.425		
結合角 ^b				
C(1)-C(2)-C(3)	110.5	110.5	110.0	108.5
C(2)-C(3)-C(4)	110.5	108.6	109.6	108.8
C(3)-C(4)-C(5)	110.3	110.3	110.6	110.2
C(4)-O(5)-C(5)	110.0	110.0	109.5	111.6
C(5)-O(5)-C(1) eq ^c	112.0		112.7	110.5
C(5)-O(5)-C(1) ax ^c	114.0	112.8		
O(5)-C(1)-C(2)	109.2	110.8	111.1	110.0
O(5)-C(1)-O(1) eq ^c	107.3		109.3	108.0
O(5)-C(1)-O(1) ax ^c	111.6	112.0		
C(2)-C(1)-O(1)	108.4	110.8	109.2	110.9
C(1)-C(2)-O(2)	109.3	109.1	109.1	109.9
C(3)-C(2)-O(2)	110.8	110.2	109.2	108.6
C(2)-C(3)-O(3)	109.6	109.0	109.7	109.0
C(4)-C(3)-O(3)	109.7	110.0	109.2	110.9
C(3)-C(4)-O(4)	110.4	108.2	108.4	107.0
C(5)-C(4)-O(4)	108.6	110.5	110.2	112.1
C(4)-C(5)-C(6)	112.7	111.4	111.2	111.6
O(5)-C(5)-C(6)	106.9	108.3	108.4	106.8
C(5)-C(6)-O(6)	111.8	110.8	110.6	113.1
二面体角 ^b				
O(5)-C(1)-C(2)-C(3)	56.0	56.7	55.8	61.0
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-53.2	-53.9	-51.7	-54.7
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	53.0	54.2	53.1	52.9
C(3)-C(4)-C(5)-O(5)	-55.4	-57.4	-57.3	-55.9
C(4)-C(5)-O(5)-C(1)	61.1	60.7	62.2	61.2
C(5)-O(5)-C(1)-C(2)	-62.2	-60.4	-62.1	-64.0

^a α 、 β はそれぞれ α -グルコース、 β -グルコースを表す。
^b 結合長はÅ単位、角度は度単位。
^c eqおよびaxはそれぞれequatorial、axialを表す。

頼性は十分に高いといえる。さらに、MM2計算に要する時間はMO計算の1,000分の1以下であるにもかかわらず、MM2法ではMO法を超える実験値との良い一致が得られている。また、MM2法は安定な有機分子を対象とした場合に最も有効性を発揮することを考えると、糖類のコンフォメーション解析にこれを用いることは、極めて特長を生かした使い方であるといえる。

3. 2. マルトースおよびラミナラビオースのコンフォメーション解析

マルトースおよびラミナラビオースの構造と炭素、酸素原子および水素原子(一部)に付けたラベルを図1に示す。結合角 τ 、および二面体角 ϕ 、 ψ の定義はマルトースおよびラミナラビオースで異なっている。マルトースでは

$$\begin{aligned} \tau &= \tau [C(1), O(1), C(4')], \\ \phi &= \theta [O(4), C(1), O(1), C(4')], \\ \psi &= \theta [C(1), O(1), C(4'), O(1')] \end{aligned} \quad \text{であり}$$

ラミナラビオースでは

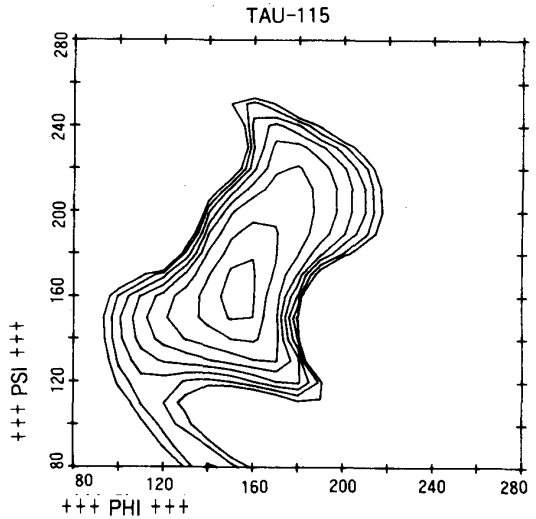
$$\begin{aligned} \tau &= \tau [C(1), O(1), C(3')], \\ \phi &= \theta [H(1), C(1), O(1), C(3')], \\ \psi &= \theta [C(1), O(1), C(3'), H(3')] \end{aligned} \quad \text{のように定義されている。}$$

マルトースの全ての結合の自由度を最適化した最安定構造におけるこれら三つの角度を表2の“最適化”の項に示した。次に、最安定構造から ϕ と ψ の値のみを変化させたときの ϕ 、 ψ 平面における等エネルギー線図すなわちエネルギー地図を作成した。これを図2(a)に示す。すなわち図2(a)での最安定点が表2の“最適化”の項の値である。次に、 τ のみを最安定構造の値に固定し、他の自由度はグルコース分子で

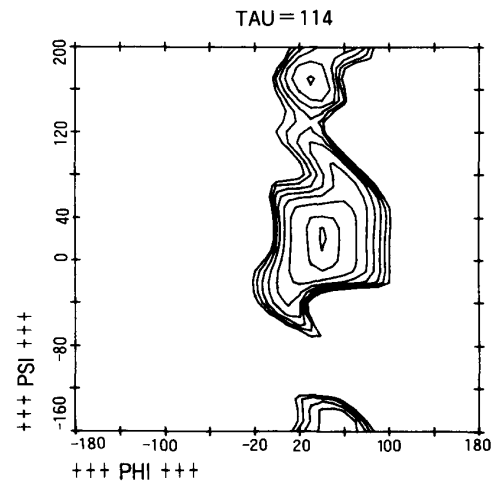
表2 マルトースおよびラミナラビオースの最安定構造

	本研究		文献[1,2,6]	
	最適化 ^a グルコース ^b		第1	第2
マルトース				
τ	115	(115) ^c	(118) ^c	
ϕ	155	212	152	200
ψ	164	204	158	197
ラミナラビオース				
τ	114	(114) ^c	(118) ^c	
ϕ	41	-20	43	-14
ψ	24	-28	20	-26

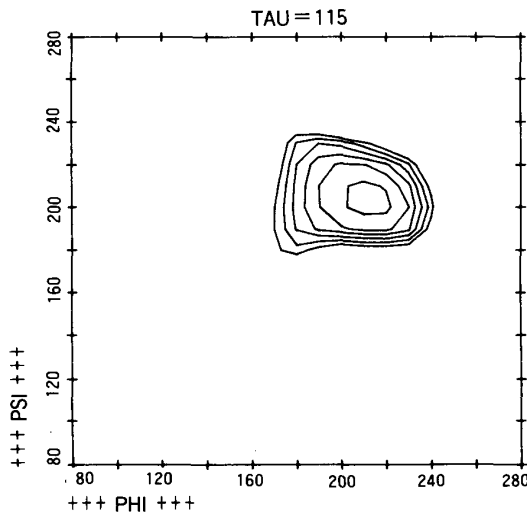
^a 全ての自由度を最適化した計算
^b グルコース残基の構造としてグルコース分子の値を用いた計算
^c 括弧内の数値は固定された角度であることを表す



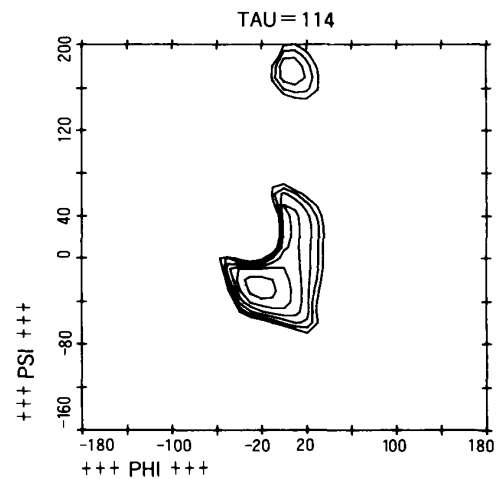
(a) *** MALTOS E ENERGY MAP (OPTIMIZED) ***



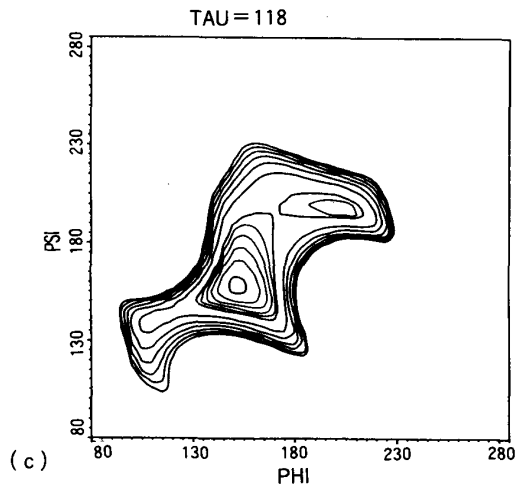
(a) *** LAMINARABIOSE ENERGY MAP (OPTIMIZED) ***



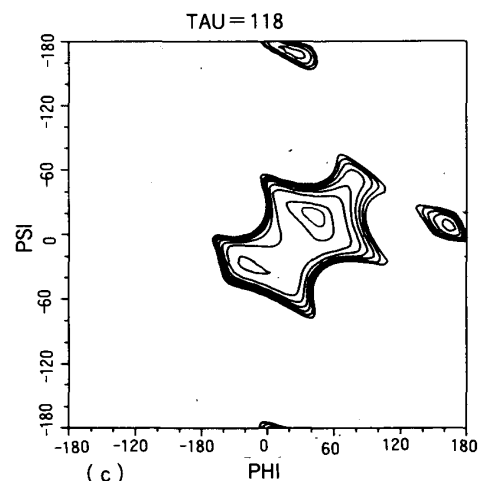
(b) *** MALTOS E ENERGY MAP (NOT OPTIMIZED) ***



(b) *** LAMINARABIOSE ENERGY MAP (NOT OPTIMIZED) ***



(c)



(c)

図2 マルトースのグリシコド結合回りのエネルギー地図。等高線の絶対値は図により異なるが、外側がエネルギーの高い領域、内側ほど安定領域となる (a) グルコース残基の構造としてマルトースでの最安定構造を用いた場合 (b) グルコース残基の構造としてグルコース分子での最安定構造を用いた場合 (c) 文献 [1,2] のデータ

図3 ラミナラビオースのグリシコド結合回りのエネルギー地図。等高線の絶対値は図により異なるが、外側がエネルギーの高い領域、内側ほど安定領域となる (a) グルコース残基の構造としてラミナラビオースでの最安定構造を用いた場合 (b) グルコース残基の構造としてグルコース分子での最安定構造を用いた場合 (c) 文献 [6] のデータ

最適化した値をそのまま用いた場合の ϕ 、 ψ 平面のエネルギー地図を計算し、図2 (b) に示した。この地図から読み取れる最安定点を表2の“グルコース”の項に示した。また、文献 [1,2] の地図も比較のため図2 (c) に示し、主な安定点二個を表2に“第一”、“第二”として記した。ラミナラビオースにおいても、全く同様の計算を行なって二種類の地図を作成し、表2および図3 (a) ~ (c) に記した。尚、図3 (c) は文献 [6] からの引用である。

まず、表2の結果について考察する。最も特徴的なことは、本研究の“最適化”と“グルコース”の項の安定点は文献 [1,2,6] の“第一”“第二”安定点にそれぞれ対応するという結果である。文献 [1,2,6] では τ 値として実験値が採用されたが、本研究で得られた τ 値はこれと3~4度で一致している。また ϕ 、 ψ については、マルトースでの“グルコース”の項と“第二”安定点とで ϕ 値が12度ずれている他は ϕ 、 ψ とも7度以内で一致している。このように二つの計算方法は安定点に対応する三つの角度 τ 、 ϕ 、 ψ については、ほぼ一致した結果を与えるということができる。

グルコース分子の構造を用いたMM2計算では、文献 [1,2,6] の“第二”安定点に対応する構造を与えるが、グルコース残基部分の構造緩和を考慮すると、よりエネルギーの低い(安定化の大きい)“第一”安定点に対応する構造を最安定構造として与える。このことは文献 [1,2,6] の計算方法では、グルコース残基の取り扱いがMM2法の二つの場合の中間的であるように思われる。実際に前者では酸素原子に結合する水素原子を水酸基として一体化して、できるだけインプリシットに扱うのに対して、MM2法では水素原子だけでなく、酸素原子上の孤立電子対も擬原子として陽に扱うため、水素原子や孤立電子対間の立体効果を緩和することが正しい安定構造を得るために不可欠になると思われる。

マルトース(またはラミナラビオース)で最適化したグルコース残基を用いた場合と、グルコースで最適化した構造を用いた場合の地図を比較すると、その様相は全く異なっており、“最適化”地図上では“グルコース”地図の安定点は局所的な極小点にもなっていないことは注目される。このことはグルコース残基の構造最適化が地図の様相をすっかり変えてしまうことを表している。文献 [1,2,6] の計算による地図は、MM2法によるどちらの地図とも異なった様相を示している。しかし、MM2法による二つの地図を重ね合わせると、前者の地図の特徴をかなり表すことがわかる。このこと自身には積極的な意味はないが、文献 [1,2,6] の計算が二通りのMM2計算の中間的な結果を与えることと述べたことを裏付けている。

4. おわりに

本研究ではMO法とMM2法を用いてグルコースの最安定構造を計算した。これらの結果から、MM2法は計算の簡便性にもかかわらず糖類のコンフォメーション解析に有用なことがわかった。次にMM2法により、マルトースおよびラミナラビオースの最安定構造とグリコシド結合回りのエネルギー地図を作成した。最安定構造に対する結合角、二面体角では、本研究で得られた結果と以前に行なわれた結果は、二面体角で多少のずれがあるものの大体一致した。一般に結合角の変化に伴うポテンシャルエネルギーの変化に比べて二面体角回りのエネルギーの変化は小さいので、これは予想された傾向である。

一方、エネルギー地図については二つの方法は大きく異なる結果を与えた。MM2計算においてはグルコース残基部分の構造緩和が地図の様相に大きく影響するため、これを考慮することの重要性が示された。さらに信頼性の高い地図を作成するための一つの方法として、注目する二つの二面体角以外の全ての自由度を個々の二面体角の組ごとに最適化しつつ、エネルギー地図を作成することが考えられるが、これは今後の課題として残された。

本研究で扱ったラミナラビオースは(1 \rightarrow 3)- β -D-グルカンの基本構造であり、この多糖類は多重螺旋構造において抗癌性を呈するとして注目されている。

[7]このような多糖類の持つ生理作用を分子シミュレーション的な手法を駆使して解明することは、今後ますます盛んになるものと思われる。(1988年8月15日受理)

文 献

- [1] S. Kitamura, T. Okamoto, Y. Nakata, T. Hayashi and T. Kuge, *Biopolymers*, 26, 537 (1987).
- [2] 岡本、中田、林、恒川、北村、久下、京都府立大学学術報告農学第36巻36頁、1984年
- [3] U. Burkert and N. L. Allinger, “*Molecular Mechanics*”, Amer. Chem. Soc. 1982.
大沢、竹内訳“分子力学” 啓学出版、1986年。
- [4] T. Clark, “*A Handbook of Computational Chemistry*”, John Wiley & Sons, New York 1985.
大沢、田辺、水野、杉江訳“計算化学ガイドブック” 丸善、1988年。
- [5] S. Arnott and W. E. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 324 (1972).
- [6] 尾崎他、未発表データ。
- [7] 小島、高分子、35, 1103 (1986).