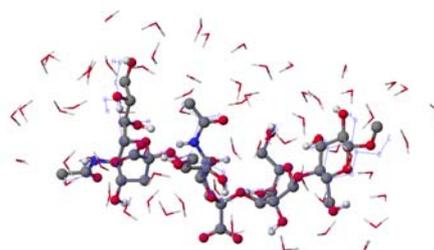


ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	3. 計算化学
中項目	3-1. シミュレーション
小項目	3-1-9. 糖鎖

概要（200字以内）

細胞膜上のマイクロドメイン形成やタンパク質の糖鎖認識機構を解明するため、糖鎖立体構造を量子化学計算によって解析する。現状では、多様なコンホメーションを量子化学によって自動的網羅的に解析することは不可能であるが、単結合のまわりの回転ポテンシャルの解析により、安定なコンホマーの特徴づけや相互作用の評価が可能である。溶媒効果を考慮した立体配座解析や、蛋白質と糖鎖のドッキングシミュレーションを高精度で行うことが今後の課題である。

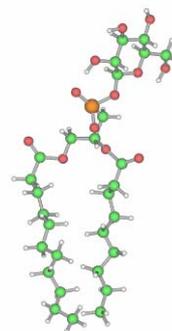


NeuAc – NeuAc – Gal – Glc – (Ceramide)

糖鎖は、細胞中の至る所に糖タンパク質、糖脂質などの複合糖質として存在し、さまざまな生命維持機能に関与している。例えば、細胞膜においてマイクロドメインを形成する糖脂質が情報伝達に関与しているという報告や、酵素が糖蛋白質や糖脂質の糖鎖部分を識別していることを示唆する実験結果があり、糖鎖認識機構に糖鎖の立体構造が関与する可能性とその重要性が認識されつつある。糖鎖が多数の立体配座をもつために、従来、その構造解析は困難であった。昨今、NMR や X 線構造解析による構造生物学研究の進展に期待が寄せられているが、糖鎖の立体構造に関する報告例は、現状では非常に少なく、PDB の結晶構造において部分的に見られる程度である。一方、計算化学分野においては、1980 年代の剛体球近似による糖脂質糖鎖の立体配座解析に始まって、分子力学法による報告が中心であった[1, 2]。最近の計算機能力の飛躍的發展をもってしても、量子化学的手法によって多様なコンホメーションを自動的網羅的に解析することは未だ不可能であるが、単結合のまわりの回転ポテンシャルを解析することにより、安定なコンホマーの特徴づけや相互作用の評価が可能になってきた。

最近、細胞膜上のマイクロドメインを形成する糖脂質として、ホスファチジルグルコースが発見され、注目を集めている。ドメイン形成の要因を明らかにすることを最終目的とする研究のスタートとして、ホスファチジルグルコースの孤立分子としての幾何学構造の特徴を解析し

た。糖鎖のコンホメーションの網羅的解析は、多数の配座が発生するために現実的でない。そこで、単結合まわりの回転エネルギー障壁を順次調べていく方法により、安定なコンホメーションを探索した。その結果、グルコース 2 位の水酸基とリン酸基部分の酸素原子との水素結合が分子の安定化に重要な役割を果たしていることがわかった。さらに、リン酸基部分の単結合まわりのコンホメーションがアンチ型およびゴーシュ型で安定となった。安定なコンホマーの特徴として、ピラノース環を含む糖鎖部分が脂質鎖に対して斜め上方に伸びるような配向を取ることが明らかとなった [右図]。



NAD 分解酵素が糖脂質糖鎖を誤認識するという、糖脂質による酵素阻害効果の機構に関するモデル計算においては、糖鎖の安定な立体構造を探索し、得られた分子軌道エネルギーから、HOMO-LUMO 相互作用の大きさと阻害効果の間の相関を示唆する結果を得た [3]。溶媒存在下の計算結果も、これを支持している。相互作用の詳細な解析のためには、酵素と基質のドッキングシミュレーションを精度よく行う必要がある。

多糖類の立体構造探索へのアプローチの一つとして、グリコシド結合をもつ 2 糖類について、系統的なセグメントデータベースを構築する動きがある [2]。それぞれのセグメントを組み合わせることによって、全体構造を得る道へつながっていくと期待される。また、水溶液中での動力学計算における力学パラメータの決定も、今後の課題の一つである。

[1] A. Imberty, S. Prez (2000) *Chem. Rev.*, 4567-4588

[2] 「未来を拓く糖鎖科学」永井克孝監修、金芳堂 (2005)

[3] 鷹野景子、能登香 (2003) *化学工業*, 54, 766-770

#### 将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題
  - グリコシド結合データベースの完成とデータベース構造を利用した安定配座予測
  - 溶媒効果を考慮した高精度の立体配座解析
  - 糖鎖分子の高精度量子化学計算
- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
  - 生体膜のマイクロドメイン形成に関する動力学シミュレーション計算
  - タンパク質と糖鎖のドッキングシミュレーション
  - 高精度分子間相互作用計算

#### キーワード

糖脂質、糖鎖立体構造、マイクロドメイン、認識機構、分子間相互作用

(執筆者： 鷹野景子 )