

論文要旨

学位論文題目：Theoretical Study on Intermolecular Interactions in Complexes of Cyclodextrins with Bile Acids and Bile Salts

シクロデキストリンと胆汁酸・胆汁塩の包接錯体の相互作用に関する理論研究

氏名：姚 嵐

シクロデキストリン(CD)と胆汁酸(コール酸 CA、デオキシコール酸 DCA)は水溶液中で 1:1 の包接錯体を形成する。この系は drug delivery system との関連性、CD/コレステロール錯体のモデル、クロマトグラフィーへの応用の観点から興味を持たれており、錯体の構造・ホスト-ゲスト相互作用の解明は、包接錯体の静的・動的挙動の理解に不可欠である。本研究では主に CD/CA 錯体を対象とし、気相および水溶液中における安定な結合様式、分子構造、安定化に寄与する相互作用について、分子軌道(MO)計算と分子動力学(MD)シミュレーションにより検討した。

α -, β -, γ -CD と CA の包接錯体について、異なる精度の計算方法によって安定な結合様式を探索し、8 種を選択した。それら 8 種について密度汎関数法(B97-D, M06-2X)、6-31G(d)基底関数を用いて構造最適化計算を行い、結合エネルギーを算出した。比較のために、 β -CD/DCA の結合エネルギーも算出した。 β -CD/CA と γ -CD/CA の水溶液について、AMBER 力場および TIP3P モデルを用いて MD シミュレーションを行った。ホスト-ゲスト間の相互作用エネルギーは、フラグメント分子軌道(FMO)法に基づく pair interaction energy decomposition analysis (PIEDA) により解析した。その結果、気相において静電力和分散力がともに大きく、錯体の安定化に寄与することがわかった。一方、水溶液中では、分散力の寄与がより重要になる。各章の構成は以下の通りである。

第一章で、ターゲット分子(CD と胆汁酸)及びその 1:1 の包接錯体の背景を概観した後、第二章では現在の研究の重要性と独創性、及び計算方法の選択について述べている。

第三章では、気相におけるホスト分子及び包接錯体の構造と結合様式について、密度汎関数法による解析結果を述べている。エネルギーの比較から、 β -CD/CA と γ -CD/CA は α -CD/CA より安定であることを示した。 β -CD/CA と γ -CD/CA の最も安定な結合様式は open/top1 であり、 β -CD/CA の最適化構造は、水溶液中の NMR 実験[1]から提案された構造と類似している。 β -CD/CA(open/top1)では、 β -CD と CA の間に 6 本の水素結合が形成されている。一方、7-OH を持たない DCA と β -CD の錯体(open/top1)における分子間水素結合は 4 本であるが、 β -CD/CA と β -CD/DCA に対する結合エネルギーの計算値はほぼ等しい。錯形成時の構造変化に伴う歪みエネルギーは、 β -CD/CA の方が β -CD/DCA より高く、7-OH と β -CD の水素結合形成は安定化のみならず構造歪みによる不安定化も起こす可能性が示唆

された。

第四章では、水溶液中での CD/CA 錯体に対する分子動力学シミュレーションについて述べている。 β -CD/CA および γ -CD/CA 水溶液について、298K で約 5 ns の MD シミュレーションを行った。CD における環の変形の指標となる構造パラメータの分布を比較した結果、 β -CD は CA と錯体を形成することに比べて、構造の柔軟性が低下することが示された。CA は β -CD/CA 錯体中ではフリーの状態より伸びたコンホメーションをとる割合が高いが、 γ -CD/CA 中の CA の長さは、フリーの CA と同程度であった。気相の最適化構造で見られた CD—CA 間の水素結合の大部分は水との水素結合に置き換わるが、CA の中央部にある 12-OH は CD キャビティ内での位置の変動により CD または水と水素結合を形成することが示された。

第五章では、FMO 法に基づく相互作用エネルギーの解析結果について述べている。FMO-MP2 レベルで計算した PIEDA の結果より、気相における β -CD/CA 及び γ -CD/CA の最適化構造では、静電力と分散力がともに大きく錯体の安定化に寄与することが示された。最も安定な open/top1 構造は、最大の全相互作用エネルギー及び静電相互作用エネルギーを示した。また β -CD/CA において、 γ -CD/CA と比べて分散力がより大きな負の値であった。各フラグメント対の相互作用エネルギーから、水素結合の形成が、静電相互作用に大きく寄与することが示された。一方、水溶液に対するクラスターモデルでは、静電項より分散項の方が安定化に大きく寄与していた。また構造揺らぎによる分散項の揺らぎは比較的小さいが、水素結合の組み替えが起こると静電項は大きく変動することが示唆された。

第六章では、研究全体の総括が述べられている。CD/CA 錯体の分子間相互作用において、分散力が重要であること、特に水溶液中で、静電的相互作用に比べて分散力が、錯体の安定化により大きく寄与することを結論づけた。