

2P152

イオン対における局所比誘電率を用いた誘電連続モデルの開発

(阪府大院理) 白井 靖弘, 麻田 俊雄, 小関 史朗

【序】

構造の変化に伴う水和自由エネルギーを正しく評価することができれば、酵素反応における触媒機能の制御、免疫反応における分子識別機構の解明、さらにタンパク質の立体構造の形成問題や医薬品の開発にも貢献しうることが期待できる。

水和自由エネルギーを求める理論的方法は、RISM 法により過剰化学ポテンシャルを求める方法や、実際に水分子を置いて分子動力学シミュレーションを行う自由エネルギー摂動法(FEP)、及び水を比誘電率 80 の連続体で近似する誘電連続モデルなどがある。これらのうち誘電連続モデルのひとつである Poisson-Boltzmann モデル (PB モデル) は高速で有効な方法として広く用いられてきた。しかしながら、従来の PB モデルは、構造を持った分子の場合、イオン対が強く相互作用する近距離領域では精度が悪く、イオン間の距離に対して系統的誤差が現れることが報告されている。一方、構造を持たないシンプルなモデル分子では、系統的誤差が現れない。そこで本研究ではモデルイオン対を用いて、系統的誤差の原因を調べると共に、分子動力学シミュレーションを用いてイオン対周辺の水分子の微視的情報を解析することで、PB モデルで現れる系統的誤差の改善を試みる。

【計算方法】

シンプルなモデルイオン対の間の距離を変化させたときのPBモデルによる水和自由エネルギーを計算しその距離依存性についてFEPの結果と比較検討した。

また、実際のイオン対として、ここではグルタミン酸の最もシンプルなモデル分子であるアセテートイオンとアルギニンの最もシンプルなモデル分子であるグアニジウムイオンを用いた。各分子の最適化構造を使って、アセテートイオンのCC結合とグアニジウムイオンのCN結合が一直線になるように制限した(図1参照)。そして、アセテートイオンの酸素原子Oとグアニジウムイオンの窒素原子Nの間の距離 R_{NO} を変化させたときのPBモデルによる水和自由エネルギーを計算しその距離依存性についてFEPの結果とを比較検討した。通常、高い電荷をもつ原子周辺の水分子の運動は強く束縛されていると考えられる。

そこで、絶対値0.75以上の電荷をもつ原子の第一水和圏に局所比誘電率を導入したモデル(局所誘電率モデル)を提案した。距離依存性の解析を行う際、アセテートイオンのO原子とグアニジウムイオンのH原子の midpoint から、分子面水平方向に分子表面から1.4

の位置(A点)と、分子面垂直方向に分子表面から1.4の位置(B点)の電場を用いた。なお、構造最適化はGaussian03を用いて、HF/6-31G*レベルで行った。また、FEP計算はAMBER7パッケージを使用して行った。

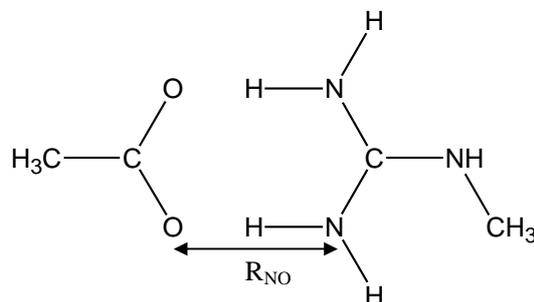


図1 アセテートイオンとグアニジウムイオンの構造

【結果と考察】

まずはじめに、単原子イオン対を用いて、FEPによって得られた水和自由エネルギーが理論値と一致することを確認した。その結果、FEPによって得られた水和自由エネルギーは0.5kcal/molの誤差で再現しうることがわかった。次に、単原子イオン対の間の距離を変化させていった時のFEPとPBモデルによって得られる水和自由エネルギーを比較した。結果を図2に示す。この図から、単原子イオン対には系統的誤差の距離依存性がないことがわかる。

次に、図1に示したイオン対について、 R_{NO} を変化させた時のFEPで得られる水和自由エネルギーと、従来のPBモデル及び局所誘電率モデルから得られる水和自由エネルギーとを比較した。結果を図3に示す。この図から、局所誘電率モデルでは全体的に絶対値はかなり改善されるが、距離依存性が残っている。

FEPとPBの差の距離依存性はイオン対の間に水分子が架橋し、運動が束縛された水分子が生じた結果であると報告されている。そこで、架橋水が存在すると考えられる位置A点、及びB点での電場の大きさと R_{NO} の距離依存性について解析を行った。その結果、各点での電場には R_{NO} に対して図3と同様の距離依存性が存在することを見つけた。2つの点での電場の大きさの平均値 E_{av} に対して、二次関数で局所比誘電率を定義すると図3で現れた距離依存性を大幅に改善しうることが分かった。一方、Langevin関数の高次の項まで含めたOnsager式から得られる電場の大きさと比誘電率の関係は、電場が強くなるにつれて比誘電率が小さくなるという結果を与える。両者の不一致が何に起因しているかについて、分子動力学シミュレーションを用いて得られるイオン対周辺の水分子の微視的情報から検討したので、詳細を当日に発表する。

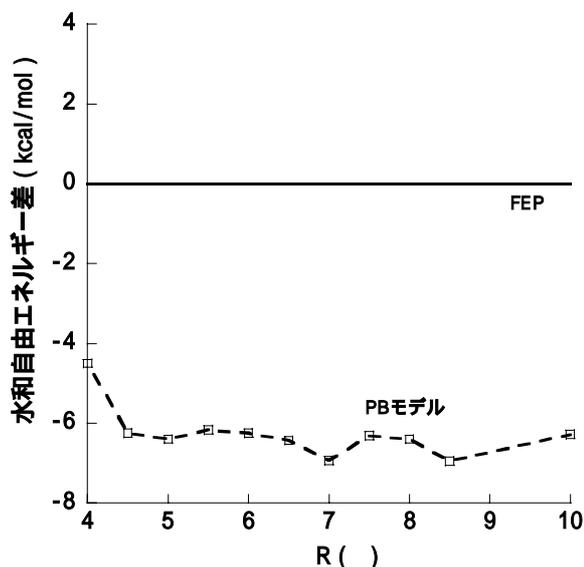


図2 Rに対するPBモデルとFEPの水和自由エネルギー差

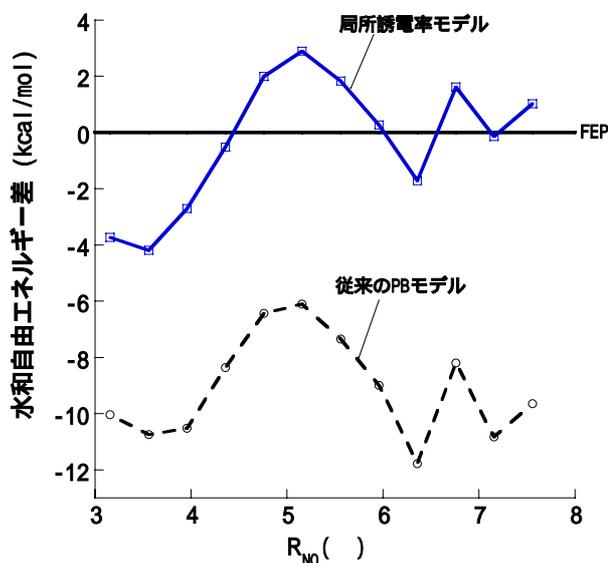


図3 R_{NO} に対する各PBモデルとFEPの水和自由エネルギーの差

【参考文献】

- 1) J.Israelachivili, 「分子間力と表面力」(近藤保、大島広行訳), 朝倉書店(1991).
- 2) Yu, Z. *J.Phys.Chem.***2004** 108,6643.