

RISM 理論に基づく pH 効果の分子論的な解析法の開発

京大院工 城戸健太郎、佐藤啓文、榊茂好

【Introduction】pH は溶液内化学反応及び平衡において、反応場としての溶媒環境を規定する主要なマクロパラメータの一つである。解離可能な水素を持つ化学種の解離度を決定するほか、特に生体内における代謝制御や膜間電位の発生などの主に水を媒質とする化学現象に深く関係する。例えばタンパク質の変性が pH 変化によって容易に誘起されるように、溶質或いは反応系に決定的な影響を及ぼす場合も少なくない。にもかかわらず、pH 効果の微視的描像は明らかでない。その物理化学的起源の解明には、複数の要素からなる水溶液の理論的取り扱いに加え、溶媒和構造を始めとする分子論的な考察が必要である。

広く用いられる分子動力学法は分子論的に溶液を取り扱うが、計算コスト上実行は困難である。一つの H⁺ に対しても莫大な数の水分子が必要になるからである (pH=5.0 のとき H⁺:H₂O = 1:6.0×10⁶)。仮に可能でも、膨大な自由度のためサンプリング問題は深刻で、さらにこの状況では異なる pH の水溶液に対して相互に比較可能な系の設定をしなければならない。このため、現在報告されている pH 効果は、間接的な手法[1]によるのみである。

一方、RISM 理論は統計力学に立脚しておりサンプリングの問題は生じず、あらわに粒子数を扱わないので計算コストも pH に依存しない。これまで純溶媒のみへ適用されてきたが、近年、混合溶媒への拡張が数例報告[2]されており、pH 効果の分子論的解析が可能である。本研究では、一般的な多成分の RISM 方程式を解く計算機プログラムを作成し、応用として塩酸水溶液中のグリシンの酸解離平衡に適用した。

【Method】RISM 方程式は溶質の数密度を無限希釈にとれば、以下の表式で与えられる。

$$h^{VV} = w^V * c^{VV} * w^V + w^V * c^{VV} * \rho^V * h^{VV} \quad (1)$$

$$h^{UV} = w^U * c^{UV} * w^V + w^U * c^{UV} * \rho^V * h^{VV} \quad (2)$$

V は溶媒(solvent)を U は溶質(solute)を表す。* はたたみ込み積分である。h は全相関関数、c は直接相関関数、w は分子内相関関数、 ρ は数密度をそれぞれ表す。塩酸水溶液を H₂O / H₃O⁺ / Cl⁻ からなる 3 成分の分子性溶媒(図 1)と見なし

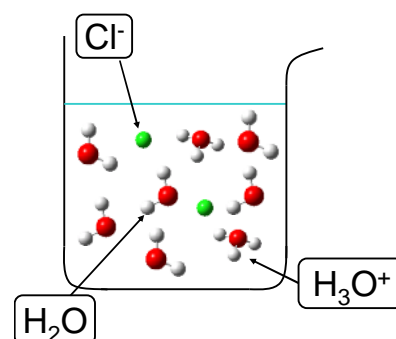


図 1 HCl 水溶液のモデル化

て(1)式に適用すれば、H₃O⁺の数密度から任意の pH (< 7.0) を達成できる。水溶液の温度はすべて 25 とし、水分子には SPC モデルを採用した。酸解離反応の自由エネルギー ΔG を計算するために図 2 に示す熱力学サイクルを考え

$$\Delta G = \Delta E^{Gas} + \Delta\Delta\mu \quad (3)$$

と書ける。ここで ΔE^{Gas} は気相中のエネルギー変化であり、通常量子化学計算から得た (MP4/cc-pVTZ)。第 2 項は

$$\Delta\Delta\mu = \Delta\mu(R) - \Delta\mu(L) \quad (4)$$

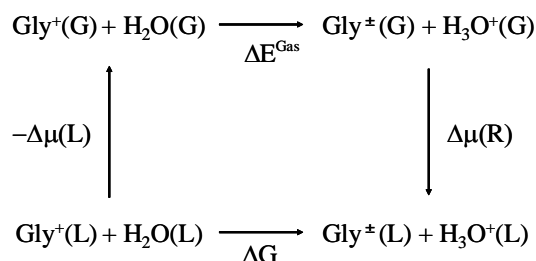


図 2 採用した熱力学サイクル

で定義される溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ の右辺と左辺の差で、RISM 方程式から計算できる。

【Result and Discussion】 ΔE_{Gas} は、+70.04 kcal/mol であった。気相中では Gly よりも H_3O^+ がプロトンを持つ方が遥かに不安定であることが分かる。 $\Delta\Delta\mu$ は pH=7.0 のとき -61.86 kcal/mol と計算された。従って ΔG は、式(3)より 8.18 kcal/mol である。実験値は 3.20 kcal/mol であり 5 kcal/mol ほど過大評価している。

図 3 に ΔG 、及び pH=7.0 を基準とした $\Delta\Delta\mu$ の pH 変化を示す。いずれも pH によらずほぼ一定である。この結果は ΔG から算出される酸解離平衡定数 pK_a が pH に対して一定であることに一致する。

$\Delta\Delta\mu$ は、水の寄与 $\Delta\Delta\mu(\text{W})$ と溶媒のイオンの寄与 $\Delta\Delta\mu(\text{I})$ に分割できる。

$$\Delta\Delta\mu = \Delta\Delta\mu(\text{W}) + \Delta\Delta\mu(\text{I}) \quad (5)$$

図 3 にこれを示した。pH が非常に低い範囲(pH=0.0-1.0)で減少するのは、 $\Delta\Delta\mu(\text{I})$ によるものである。これはイオンの増加による非理想性の表れであると考えられる。 pK_a と ΔG の熱力学的関係は、非理想性を含めると次のように書ける。

$$\Delta G = 2.303RT \times (pK_a - \log \frac{\gamma_{\text{H}_3\text{O}^+} \gamma_{\text{Gly}^\pm}}{\gamma_{\text{Gly}^+}}) \quad (6)$$

γ は活量係数を表す。 γ を拡張 Debye-Huckel (eDH) 理論によって見積もり、本研究の結果と比較した(図 4)。eDH 理論の適用限界は pH=1.0 程度までであると言われるが、実際、その範囲ではよく一致し本研究を支持する。しかし、pH が低くなるにつれて差が拡大する。これはカチオンとなった Gly と溶媒中のイオンとの強い静電的相互作用によるものと考えられる。

図 5 は pH=2.0 における Gly^+ のカルボキシル基の水素 H_c と水の酸素、 H_3O^+ の酸素の間の動径分布関数 (RDF) である。前者は $r=2.0$ 付近に水素結合性の第 1 ピークを持つが、後者は持たない(点線囲み)。すなわち、 H_c は水と水素結合を形成するが、 H_3O^+ とはしない。第 2、第 3 ピークの位置が類似している(破線囲み)ことから、 H_3O^+ の溶媒和構造は、水和構造に似ていることが考えられる。

【References】 [1] Harry, A. S., *J. Chem. Phys.*, **126**, 164112 (2007).

[2] M. Kinoshita, F. Hirata, *J. Chem. Phys.*, **106**, 5202 (1997).

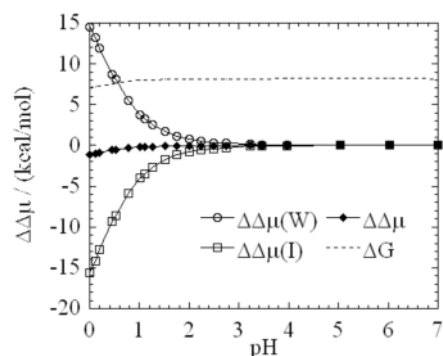


図 3 ΔG 及び pH=7.0 を基準とした $\Delta\Delta\mu$ の pH 変化

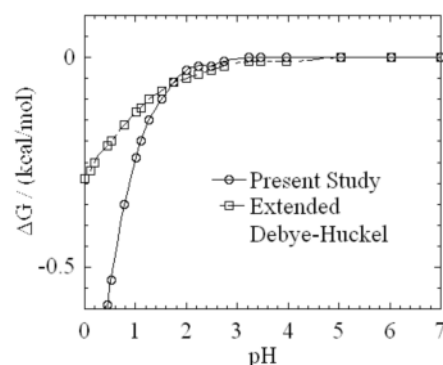


図 4 pH=7.0 を基準とする ΔG の pH 変化の比較

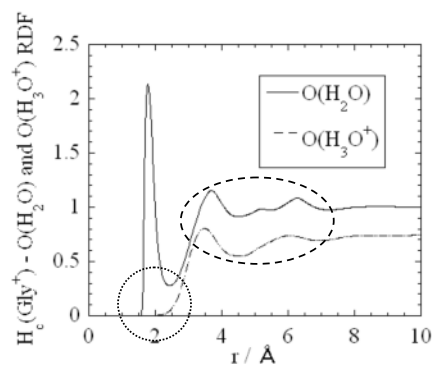


図 5 pH=2.0 における H_c と水の酸素、 H_3O^+ の酸素の間の RDF