

## 4E14

### 自由エネルギー面上での水溶液中グリシンの分子内プロトン移動の反応経路探索

(名大院・情報科学<sup>1</sup>, 大阪府大院・理<sup>2</sup>, CREST-JST<sup>3</sup>) ○竹中規雄<sup>1</sup>, 小谷野哲之<sup>1</sup>, 北村勇吉<sup>1</sup>, 麻田俊雄<sup>2,3</sup>, 長岡正隆<sup>1,3</sup>

【序】凝集反応系では、反応物である溶質だけでなく、その周囲の膨大な数の溶媒が反応へ関与するため、反応物の幾何構造や自由エネルギーなどの情報を得ることは非常に難しい。我々は、凝集反応系における溶質の溶媒和構造を明らかにする理論的手法の1つとして自由エネルギー勾配(FEG)法を提唱した[1]。また、*ab initio* QM/MM-MD法の実現のため、AMBER と Gaussian を組み合わせた AMBER-Gaussian Interface (AG-IF)を開発した[2]。

水溶液中でのグリシンの双性イオン(ZW)型から中性型(NF)への異性化過程は、実験・理論の両面においてこれまでに多くの研究が行われてきた。実際、最小のアミノ酸であるグリシン分子の構造や反応性などの特性は、その生化学的な重要性のため、強い興味を持たれている。理論的には、クラスターモデルや誘電体モデルなどの非経験的MO法による解析[3]により、NFには多くの異性体が存在することが示唆されるものの、水溶液中におけるNFの最安定構造は、実験的にも理論的にも特定されていない。これまでの理論的研究によると、グリシン異性化過程の反応機構として、図1で示す3つの機構が考えられる。

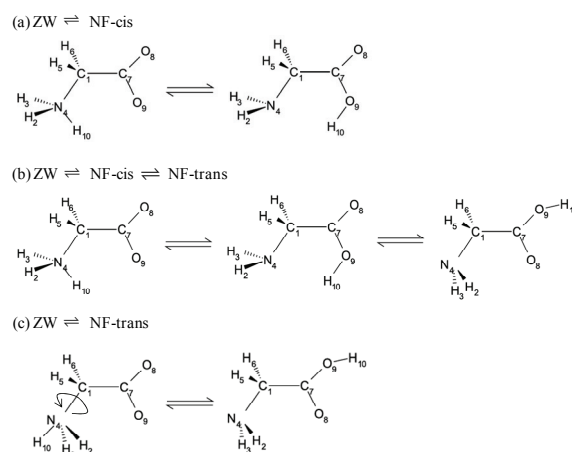


図1 水溶液中グリシンのZWからNFへの異性化過程の反応機構 (NF-cis: cis型のNF構造、NF-trans: trans型のNF構造)

本研究では、水溶液中でのグリシンのZWからcis型のNF(NF-cis)への分子内プロトン移動過程である反応機構(a)に着目し、FEG法とNudged Elastic Band (NEB)法を組み合わせたFEG-NEB法を用いて、自由エネルギー面(FES)上でのプロトン移動経路に沿った反応座標上の溶媒和構造の調査と自由エネルギー的な解析を行った。

【理論と方法】A. FEG-NEB法 FEG-NEB法では、溶液中での溶質の構造最適化法であるFEG法と最小エネルギー経路の探索法の一つであるNEB法を組み合わせ、溶液中のFES上で反応経路の最適化を行う。このとき、反応経路上の構造 $\mathbf{q}_i^s$ に対するFES上の勾配 $\mathbf{F}_i^{\text{FE}}(\mathbf{q}_i^s)$ は以下のように定義される。(平行成分:  $\mathbf{F}_i^{\parallel}(\mathbf{q}_i^s)$ 、垂直成分:  $\mathbf{F}_i^{\perp}(\mathbf{q}_i^s)$ 、 $V(\mathbf{q}_i^s)$ : 溶質-溶媒間ポテンシャルエネルギー、 $k$ : バネ定数)

$$\mathbf{F}_i^{\text{FE}}(\mathbf{q}_i^s) = \mathbf{F}_i^{\parallel}(\mathbf{q}_i^s) + \mathbf{F}_i^{\perp}(\mathbf{q}_i^s) \quad (1)$$

$$\mathbf{F}_i^{\parallel}(\mathbf{q}_i^s) = \left\{ \left( k |\mathbf{q}_{i+1}^s - \mathbf{q}_i^s| - k |\mathbf{q}_i^s - \mathbf{q}_{i-1}^s| \right) \cdot \boldsymbol{\tau}_i \right\} \boldsymbol{\tau}_i \quad (2)$$

$$\mathbf{F}_i^{\perp}(\mathbf{q}_i^s) = - \left\langle \frac{\partial V(\mathbf{q}_i^s)}{\partial \mathbf{q}_i^s} \right\rangle + \left\langle \left( \frac{\partial V(\mathbf{q}_i^s)}{\partial \mathbf{q}_i^s} \right) \cdot \boldsymbol{\tau}_i \right\rangle \boldsymbol{\tau}_i, \quad \boldsymbol{\tau}_i = \frac{(\mathbf{q}_{i+1}^s - \mathbf{q}_i^s)}{|\mathbf{q}_{i+1}^s - \mathbf{q}_i^s|} \quad (3)$$

B. 計算方法 本最適化ではFES上の勾配を求めるため、溶質グリシン分子をQM部、

溶媒を MM 部とする *ab initio* QM/MM-MD 法によるサンプリングを、AG-IF により各構造に対して行った。このとき、QM 理論レベルには HF/6-31+G(d)法を、溶媒水分子には TIP3P モデルをそれぞれ採用した。L-BFGS アルゴリズムにより、反応経路上のすべての構造においてゼロ勾配条件  $\mathbf{F}_i^{\text{FE}}(\mathbf{q}_i^s) = 0$  を満たすまで構造最適化を行った。

**【結果と考察】** FEG 法により得られた水溶液中でのグリシン分子の NF の安定構造は、気相中および誘電体モデルによる構造とは異なることが判った(図 2)。これらの構造の違いは、溶質の周りの溶媒水分子との水素結合をあらわに考慮することの重要性を示している。また、FEG-NEB 法を用いて得られた反応座標に対して、自由エネルギー摂動(FEP)法により計算された自由エネルギープロファイルを図 3 で示す。このとき、QM 理論レベルに HF 法を採用した場合には、電子相関の欠如による溶質グリシン分子のポテンシャルエネルギーの違いのため、MP2 法による結果に比べて NF-cis から ZW への活性化自由エネルギーが大きく安定化された。また、MP2 法による反応自由エネルギーの計算値は 12.2 kcal/mol となり、Car-Parrinello MD 法による計算値 11.2 kcal/mol [4]と良く一致するものの、実験値 7.3-7.7 kcal/mol [5-6]に比べて過大評価されることが判った[7]。一方、誘電体モデルによる量子化学計算[8]では、trans 型の NF (NF-trans)の方が NF-cis に比べて 3.8 kcal/mol 安定となり、この自由エネルギー差を加えた場合には実験値と良く対応する。さらに、ZW から NF-cis への活性化自由エネルギーの計算値が実験値 14.4 kcal/mol [9]と同程度に見積もられたことから、NF-cis が異性化過程の中間体である可能性は低いと考えられる。これらの事実は、ZW から NF-trans へ直接プロトンが移動する経路である反応機構(c) (図 1 参照)の存在を示唆している。

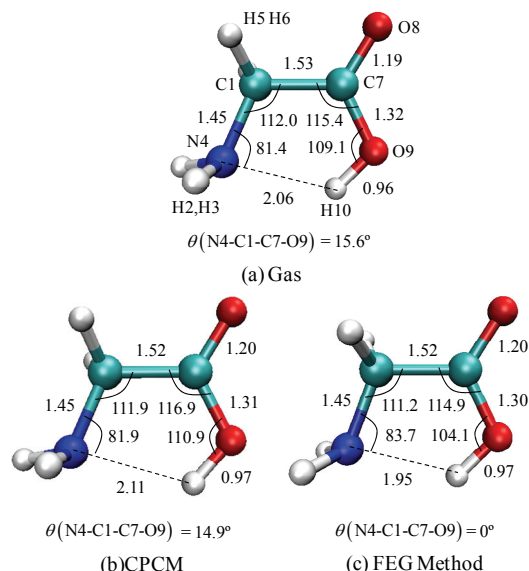


図 2 グリシン分子の NF の安定構造 (a) 気相、(b) 誘電体モデル(CPCM)、(c) FEG 法

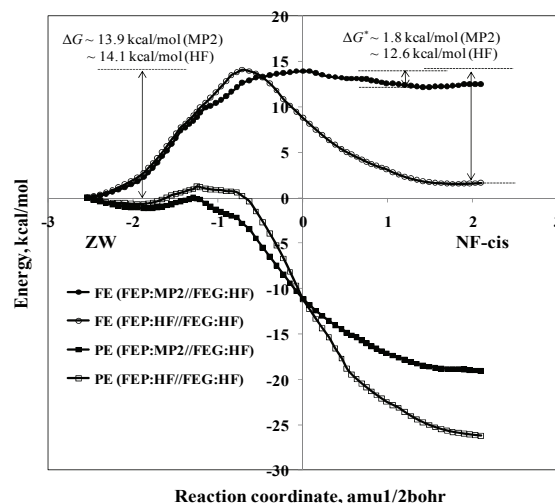


図 3 水溶液中グリシンの分子内プロトン移動反応の自由エネルギープロファイル(FE: 自由エネルギー、PE: ポテンシャルエネルギー)

- [1] N. Okuyama-Yoshida, M. Nagaoka, T. Yamabe, *Int. J. Quantum Chem.*, **70**, 95 (1998).
- [2] T. Okamoto, K. Yamada, Y. Koyano, T. Asada, N. Koga, M. Nagaoka, *J. Comp. Chem.*, in revision.
- [3] J. H. Jensen, M. S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8159 (1995).
- [4] K. Leung, S. B. Rempe, *J. Chem. Phys.*, **122**, 184506 (2005).
- [5] P. Haberfield, *J. Chem. Educ.*, **57**, 346 (1980).
- [6] G. Wada, E. Tamura, M. Okina, M. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3064 (1982).
- [7] N. Takenaka, Y. Koyano, Y. Kitamura, T. Asada, M. Nagaoka, in preparation.
- [8] P. Bandyopadhyay, M. S. Gordon, M. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, **116**, 5023 (2002).
- [9] M. A. Slifkin, S. M. Ali, *J. Mol. Liquids*, **28**, 215 (1984).