

4E03

# 水溶液中グリシン配座異性体の安定性

—Ab initio QM/MM-MD 法による自由エネルギー地形の平坦化—

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

## 1. 背景

溶液中でのペプチドや蛋白質の物性・反応選択性は、その立体配座に由来し、分子内相互作用のみならず、溶質-溶媒間相互作用が立体構造形成に大きな影響を与える。最も簡単なアミノ酸であるグリシンは、溶媒和構造や立体配座の微視的な描像を理解するためのモデルとして、実験・理論両面でこれまで多数の研究が行われてきた[1-3]。しかしながら、水溶液中における中性型(NF)グリシン分子の配座異性体の安定構造の詳細に関して実験的に明らかにされていない。一方、誘電体モデルを用いた量子化学計算による理論的研究[2]では、NF には多数の異性体が存在することを報告されているものの、溶媒との水素結合などの微視的寄与を取り込まず、自由エネルギー的安定性や溶媒和構造を正しく理解するには不十分である。そこで、本研究では、あらわに微視的溶媒効果を取り込むため、*ab initio* QM/MM-MD シミュレーションを用いて、水溶液中での NF グリシン配座異性体の自由エネルギー的安定性を調査した。

## 2. 計算の詳細

本計算では、溶質グリシン 1 分子を QM、溶媒水分子 760 分子を MM(TIP3P モデル) とする *ab initio* QM/MM-MD 法によるサンプリングを、AMBER-Gaussian Interface [4]により行った。QM 理論レベルには、MP2/6-31+G(d,p)法を採用し、グリシン分子の平衡構造(図 1)には、誘電体モデルの一つである CPCM 法による ( $R_{\text{CPCM}}^N$ ) 最適化構造を用いた。水溶液中での配座異性体間の自由エネルギー差を求めるため、熱力学的積分法により反応自由エネルギーの解析を行うとともに、溶質-溶媒間相互作用エネルギーも評価した。

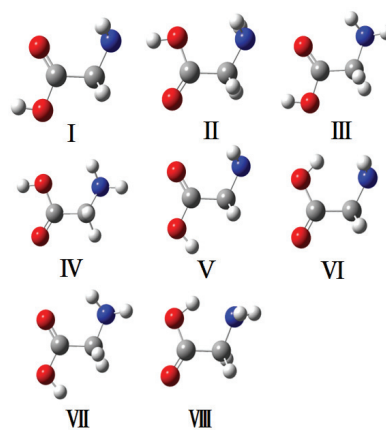


図 1. グリシン分子の NF の配座異性体

## 3. 結果および考察

気相中、誘電体モデル(CPCM 法)、QM/MM-MD 法での双極子モーメントおよび I 型グリシンに対する相対的なポテンシャルエネルギー(PE)差と自由エネルギー(FE)差を表 1 に示す。気相中でのポテンシャルエネルギー ( $E_{\text{gas}}^{\text{QM}}$ ) を比較すると、I~V 型と VI~VIII 型では、3 kcal/mol 以上の違いがみられた。また、II 型を除くと、ポテンシャルエネルギーの増大に従って、双極子モーメント ( $\mu^{\text{gas}}$ ) が大きくなる傾向がある。これらは、立体配座 (カルボキシル基の水酸基の配向性) の違いに起因している。

次に、水溶液中の相対的自由エネルギー ( $\Delta A_{\text{sol}}$ ) を CPCM 法および QM/MM-MD 法を用いて調査した。表 1 で示すように、CPCM 法では不安定な異性体は 4 kcal/mol

表 1. NF グリシンの双極子モーメント [Debye] と相対的エネルギー [kcal/mol] の比較

monomer		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	
Gas	$E_{\text{gas}}^{\text{QM}}(\mathbf{R}_{\text{gas}}^N)^a$	0	1.18	1.40	1.56	2.33	5.89	6.80	7.48	
	$\mu^{\text{gas}}(\mathbf{R}_{\text{gas}}^N)^b$	1.29	6.32	2.47	1.98	3.00	3.61	5.00	5.04	
Solution	CPCM	$\Delta A_{\text{sol}}^{\text{CPCM}}(\mathbf{R}_{\text{CPCM}}^N)^c$	0	2.8	1.1	1.2	2.1	2.8	4.4	4.0
		$E_{\text{int}}^{\text{CPCM}}(\mathbf{R}_{\text{CPCM}}^N)^d$	0	2.24	-0.76	-0.37	-0.41	-3.47	-3.57	-4.76
	QM/MM	$\Delta A_{\text{sol}}^{\text{QM/MM}}(\mathbf{R}_{\text{CPCM}}^N)^c$	0	0.5	1.0	0.3	0.7	0.7	1.7	1.6
		$E_{\text{int}}^{\text{QM/MM}}(\mathbf{R}_{\text{CPCM}}^N)^d$	0	-1.64	-2.58	-1.02	-2.16	-12.6	-14.8	-20.5

a 気相中のポテンシャルエネルギー、b 双極子モーメント、c 相対的自由エネルギー、d 溶質-溶媒間相互作用エネルギー

以上であったのに対して、QM/MM-MD 法では全体的に小さくなり、2 kcal/mol 以下となった。この傾向をさらに詳しく解析するため、溶質-溶媒間相互作用 ( $E_{\text{int}}$ ) を調査した。その結果、III~VIII 型では静電相互作用によって安定化する(図 2 中の黄緑矢印)のに対して、II 型では非静電相互作用(図 2 中の白抜き青矢印)によって安定化することが判った。これは、II 型のみが分子内水素結合を形成するためである。

本研究では、QM/MM-MD 法を用いて溶媒水分子をあらわに取り扱うことにより、CPCM 法では十分に組み込んでいない分子間水素結合や非静電相互作用を適切に考慮した。その結果、2つの方法の溶質-溶媒間相互作用は大きく異なることが判った。従って、適切に自由エネルギー安定性を評価するためには、あらわに溶媒水分子を取り扱うことが本質的に重要である。また、水溶液中における中性型グリシン配座異性体の自由エネルギー地形は、分子内の不安定化と溶質-溶媒間相互作用による安定化との補償関係によって、平坦化することが判った[5]。この傾向は、他のアミノ酸においてもみられる可能性が高いと考えられる。

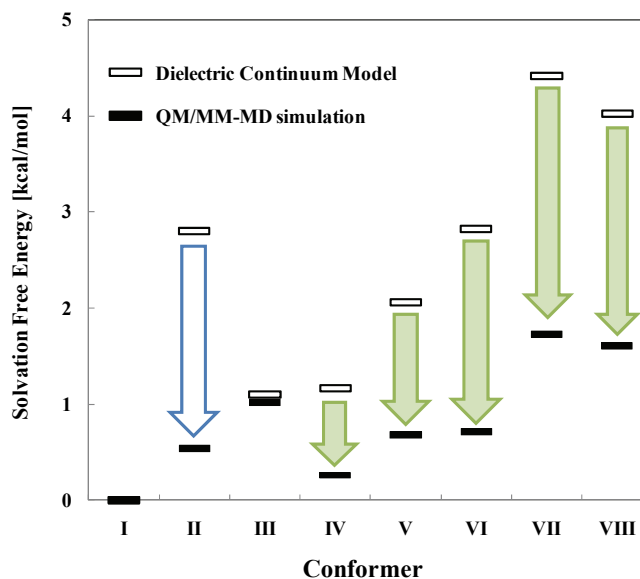


図 2. QM/MM-MD 法による自由エネルギー平坦化

## 参考文献

- [1] G. Wada, E. Tamura, M. Ikina and M. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3064 (1982).
- [2](a) P. Selvarengan and P. Koldaiverl, *THEOCHEM.*, **617**, 99 (2002); (b) F. R. Tortonda, *THEOCHEM.*, **623**, 203 (2003); (c) H. Ke, L. Rao, X. Xu and Y. Yan, *J. Theor. Comp. Chem.*, **7**, 889 (2008).
- [3] N. Takenaka, Y. Kitamura, Y. Koyano, T. Asada and M. Nagaoka, *Theor. Chem. Acc.*, in press.
- [4] T. Okamoto, K. Yamada, Y. Koyano, T. Asada, N. Koga and M. Nagaoka, *J. Comp. Chem.*, **32**, 932 (2011).
- [5] Y. Kitamura, N. Takenaka, Y. Koyano and M. Nagaoka, *Chem. Phys. Lett.*, in revision.