

L-システインとL,L-シスチンにおける超球面探索法を用いた コンフォメーションの効率的な自動探索

¹東北大院理, ²東北大理

岸本直樹¹, ○和泉廣樹²

An automated and efficient conformation search of L-cysteine and L,L-cystine using the scaled hypersphere search method

Naoki Kishimoto¹, ○Hiroki Waizumi²

¹Graduate School of Science, Tohoku University, Japan

²Faculty of Science, Tohoku University, Japan

【Abstract】 Stable conformers of L-cysteine and L,L-cystine were explored using an automated and efficient conformational searching method. The Gibbs energies of the stable conformers of L-cysteine and L,L-cystine were calculated with G4 and MP2 methods, respectively, at 450, 298.15, and 150 K. By assuming thermodynamic equilibrium and the barrier energies for the conformational isomerization pathways, the estimated ratios of the stable conformers of L-cysteine were compared with those determined by microwave spectroscopy in a previous study. Equilibrium structures of 1:1 and 2:1 cystine-Fe complexes were also calculated, and the energy of insertion of Fe into the disulfide bond was obtained.

【序】 含硫アミノ酸の一つであるL-システイン (HSCH₂CH(NH₂)COOH) は多くのタンパク質に含まれ、代謝を助ける。近年の研究のうち、Sanzらはマイクロ波分光法でL-システイン分子 (融点240°C) の6つの配座異性体の割合を $N_{IIIb}/N_{Ia}/N_{Ib}/N_{IIa}/N_{III\beta c}/N_{III\beta b} = 10:10:8:3:3:2$ と決定している[1]。彼らは298 Kでのギブズエネルギー計算による異性体比ならびに分子線中の構造緩和(I^b→I_b, III_α→I_a)を考慮した比(32:22:30:3:3:5)を算出している[1]が、定量的な一致には至っていない。また、11個の独立した2面角を有するL,L-シスチンは、L-システインがジスルフィド結合で結ばれた分子で、安定な配座異性体を系統的に探索するには大変な計算時間を要する。本研究では、効率的な自動探索法を用いて配座異性体を量子化学計算で得た[2]ので結果を報告する。

【計算方法】 B3LYP/6-31G(d)法でGRRMプログラム[3]を用いて配座異性体ならびに遷移構造を探索した。この際に、共有結合が解離する経路を、さらには計算しない制限[4]を加えた。システインについては、B3LYP/6-31G(2df,p)で再構造最適化を行い、エネルギーの低い配座異性体のギブズエネルギーをMP2/aug-cc-pVDZならびにGaussian-4法(G4)で計算した。シスチンについては、MP2/aug-cc-pVDZならびにG4MP2法で計算した。

【結果・考察】 システインでは92個の配座異性体と200個の異性化経路を得る

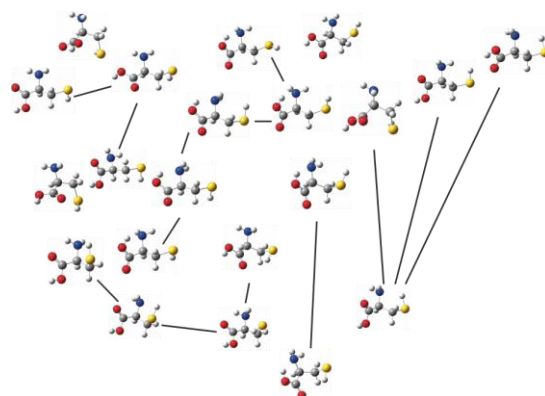


Figure 1. Stable conformers and isomerization pathways of L-cysteine.

ことが出来た。このうち、エネルギーの低い配座異性体をFigure 1に示す。高温での自由エネルギーから熱平衡を仮定して各配座異性体の相対比を計算した。さらに、配座異性体への異性化障壁の高さを考慮し、分子線中のキャリアーガスの衝突による構造緩和の影響を加味して強度比を見積もった。実験による比が $N_{IIIb}/N_{Ia}/N_{Ib}/N_{IIa}/N_{III\beta c}/N_{III\beta b} = 10/10/8/3/3/2$ である[1]のに対し、本研究では、熱平衡と障壁15 kJ/mol以下での異性化を仮定して、1.14/1.04/3.15/0.71/0.45/0.33 (450 K)と、1.04/0.45/1.48/0.29/0.00/0.09 (298.15 K)の比を得た (G4計算)。MP2/aug-cc-pVDZ計算の結果についても同様に解析したが、定量的な一致には至っていない。

シスチンに関しては、得られた300以上の配座異性体から最も安定な配座異性体の自由エネルギーを複数の温度で計算してFigure 2に示した。G4MP2法とMP2/aug-cc-pVDZ法で、配座異性体の相対エネルギー並びに温度依存性に違いがみられる。この違いは、分子内 (シスチン-シスチン分子間) 水素結合の効果をG4MP2法では十分に取り入れることが出来ていないことが原因であると考えられる。

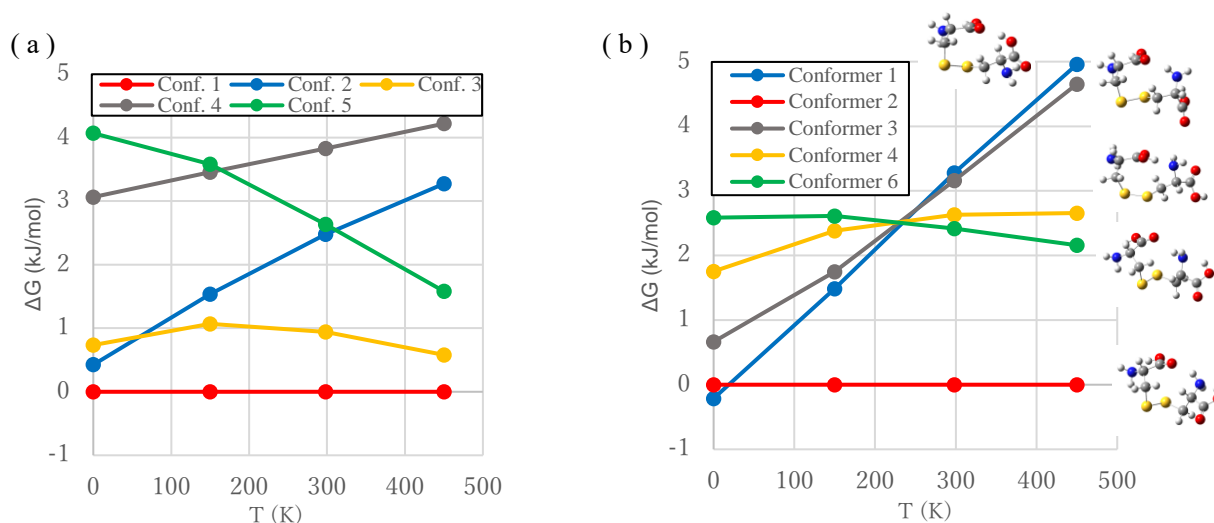


Figure 2. Temperature dependence of Gibbs energy for the five lowest conformers of L,L-cystine by (a) the G4MP2 method and (b) the MP2/aug-cc-pVDZ method.

さらに、最もエネルギーの低いシスチンの配座異性体にFe原子を挿入した錯体の構造をFigure 3に示す。Fe原子にLanL2DZ基底関数を、他の原子にaug-cc-pVDZ基底関数を用いて、DFT法(汎関数M06)でシスチン:Feが1:1の場合と2:1の場合の両方について、約400 kJ/molの結合エネルギーを得ることが出来た。シスチンのジスルフィド結合に金属原子が挿入されて、強い共有結合を持つ錯体を形成することを示している。

【参考文献】

- [1] E.M. Sanz, S. Blanco, J.C. López, J.L. Alonso, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 6216 (2008).
- [2] N. Kishimoto and H. Waizumi, *Chem. Phys. Lett.* 685, 69 (2017).
- [3] S. Maeda, Y. Osada, K. Morokuma, and K. Ohno, *GRRM ver. 11*, 2011.
- [4] N. Kishimoto, M. Harayama, and K. Ohno, *Chem. Phys. Lett.* 652, 209 (2016).

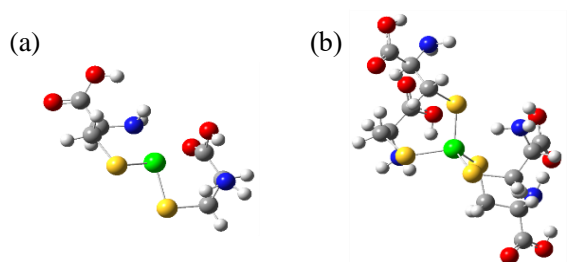


Figure 3. Calculated (a) 1:1 and (b) 2:1 cystine-Fe complexes obtained by geometry optimization calculation of a Fe atom and the most stable cystine conformer.