

QM/MM-MDシミュレーションを用いたTMGの特徴的な水和に関する理論化学的研究

¹広島大院理, ²広島大QuLiS
○福原 大輝^{1,2}, 赤瀬 大^{1,2}, 相田 美砂子^{1,2}

Theoretical study on the specific hydration of TMG with QM/MM-MD simulation

○Daiki Fukuhara^{1,2}, Dai Akase^{1,2}, Misako Aida^{1,2}

¹ Department of Chemistry, Graduate School of Science, Hiroshima University, Japan

² Center for Quantum Life Sciences, Hiroshima University, Japan

【Abstract】*N,N,N*-trimethylglycine (TMG) is a zwitterion and one of well-known osmolytes. We consider that the hydration around TMG plays an important role in its function. In this study, we investigate the hydration structure of TMG, using quantum mechanical calculations and QM/MM molecular dynamics simulation. Herein, we focus on the conformational change of TMG in aqueous solution and hydrogen bond network between TMG and water molecules. In the gas phase, conformer-B is only the stable structure of TMG, while in aqueous solution, both conformer-B and conformer-A exist. Conformer-A is stabilized in aqueous solution by a cage-shaped hydration structure, which is formed by hydrogen bond networks between COO⁻ and CH₃/CH₂ groups through two or three water molecules.

【序】*N,N,N*-トリメチルグリシン (TMG) はオスモライト (浸透圧調節物質) であり、高い塩分濃度で生息している生物の細胞を、外部の浸透圧ストレスから保護するという働きがあるといわれている。しかし、そのメカニズムはいまだ明確になっていない。溶質分子への溶媒和が重要であると考えられており、これまでの研究において、同じくオスモライトであるトリメチルアミン-*N*-オキシド (TMAO) が、水溶液中では特異的な水和構造をとることがわかっている[1]。本研究では、TMGにも同様にこの分子特有の水和構造があるのではないかと考え、QM/MM-MDシミュレーションを主とした量子化学計算を用いて明らかにする。

【方法】まず、気相中におけるTMGの構造について、*ab initio* MO法を用い構造最適化を行った。計算レベルはMP2(full)/aug-cc-pVTZである。次に、QM/MM-MD法を用いて、TMGの水溶液中での構造を探索した。TMG分子をQM部分とし、計算レベルはHF/6-31Gである。MM部分の水分子については、TIP3Pモデルを用いた。MDの初期構造は、気相中で構造最適化したTMG1分子に水の密度が1 g/cm³になるように216個の水分子を配置した系に対し、simulated annealingとQM/MM構造最適化を繰り返すことにより得られた構造とした。統計集団はNVTアンサンブル、温度は298.15 Kで一定、タイムステップは0.2 fsという条件で100000ステップのMD計算を行った。最初の5000ステップを平衡化に用い、それ以降の95000ステップを解析した。なお、使用したプログラムはGaussian09とHONDOである。

TMG の水和構造について、以下に示す水素結合ネットワークに注目した。カルボキシル基の 2 つの酸素それぞれから、水分子との水素結合を経て、3 つのメチル基およびメチレン基の水素計 11 個それぞれに対して、最短距離でつながるネットワークを見出した。ここで、水素結合の条件は、カルボキシル基と水分子の間および水分子間については、O-O 距離が 3.3 Å 以内、O-H 距離が 2.4 Å 以内であり、メチル基またはメチレン基の水素と水分子の酸素の間については、H-O 距離が 2.9 Å 以内である。

【結果・考察】 TMG の気相中での構造として、**A**, **B**, **C**, **D** を得た。その構造と相対エネルギーを Fig. 1 に示す。**B** の構造だけが安定構造であり、他の 3 つの構造は遷移状態構造である。4 種類の構造それぞれを初期構造として、水溶液中の MD 計算を行うと、多くの場合、TMG の構造はすみやかに安定構造である **B** に変化した。しかし、トラジェクトリの一部では **B** から **A** へ構造変化し、その後 **A** として安定に存在できることが見出された。そのとき、カルボキシル基への水分子の水素結合は維持されたままであった。

水溶液中の TMG の構造は **A** または **B** で存在していることから、それぞれの構造をもつ領域にトラジェクトリを分けて解析を行った。カルボキシル基からメチル基やメチレン基まで水分子を介してつながる水素結合ネットワークが、**A** と **B** の両方で見られた。すなわち、中心の窒素カチオンの影響を受けメチル基やメチレン基の水素がカチオン性を帯びることにより、水分子の酸素との間で水素結合を形成できる。**A** と **B** を比較したとき、**A** の方が 2 つまたは 3 つの水分子を介したネットワークの割合が大きいことがわかった。さらに、**A** のネットワーク構造は、カルボキシル基の左右の酸素に近い 2 つのメチル基において、反対側のメチル基やメチレン基よりも多くネットワークを形成する傾向が見られた。したがって、**A** のネットワーク構造は Fig. 2 (a) に示す、かご状の構造であると考えられる。気相中では遷移状態構造である **A** が、水溶液中では水素結合ネットワークにより安定化され、存在できる。水素結合ネットワークに関わっている水分子全体の個数を、この分子特有の水和数とみなすと、平均として水和数は 27 個である。

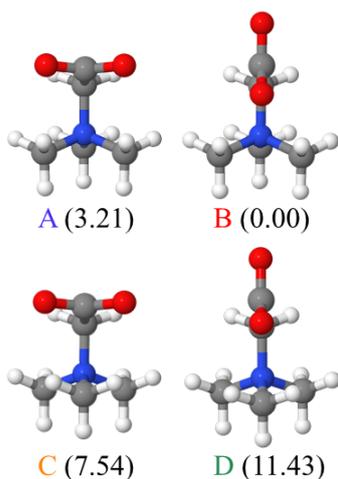


Fig. 1. The conformations of TMG in the gas phase (relative energy in kcal/mol).

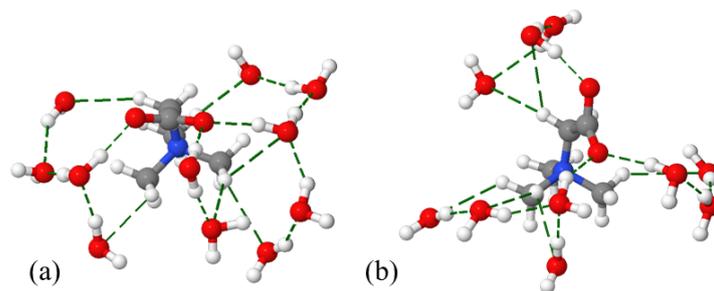


Fig. 2. Hydrogen bond networks around conformer- (a) **A**, (b) **B** (each structure is a snapshot in a trajectory).

【参考文献】

[1] H. Doi, Y. Watanabe, M. Aida, *Chem. Lett.* **43**, 865 (2014).