

## 1P136

### イオン対の水和自由エネルギーに対する 誘電連続モデルにおける系統的誤差の解析 (阪府大院・理) ○臼井 靖弘, 麻田 俊雄, 小関 史朗

【序】構造の変化に伴う水和自由エネルギーを正しく評価することができれば、酵素反応における触媒機能の制御、免疫反応における分子識別機構の解明、さらにタンパク質の立体構造の形成問題や医薬品の開発にも貢献しうることが期待できる。

水和自由エネルギーを求める理論的方法は、RISM 法により過剰化学ポテンシャルを求める方法と、実際に水分子を置いてシミュレーションを行う自由エネルギー摂動法(FEP)、及び水を比誘電率 80 の連続体で近似する誘電連続モデルがある。これらのうち誘電連続モデルのひとつである Poisson-Boltzmann モデル(PB モデル)は高速かつ簡便な方法として広く用いられてきた。しかしながら、従来の PB モデルは、イオン対が強く相互作用する近距離領域では精度が悪く、イオン間の距離に対して系統的誤差が現れることが報告されている。本研究では PB モデルを改良し、系統的誤差の改善を試みる。

【計算方法】イオン対として、ここではグルタミン酸の最もシンプルなモデル分子であるアセテートイオンとアルギニンの最もシンプルなモデル分子であるグアニジウムイオンを用いた。各分子の最適化構造を使って、アセテートイオンの CC 結合とグアニジウムイオンの CN 結合が一直線上になるように制限した (図 1 参照)。そして、アセテートイオンの酸素原子 O とグアニジウムイオンの窒素原子 N の間の距離  $R_{NO}$  を 3.159 Å から 0.4 Å ずつ伸ばしたときの PB モデルによる水和自由エネルギーを計算しその距離依存性について FEP<sup>2)</sup>の結果とを比較検討した。通常、高い電荷をもつ原子の周りの水分子の運動は強く束縛されていると考えられる。そこで、絶対値 0.75 以上の電荷をもつ原子の第一水和圏に局所比誘電率を導入したモデル (局所誘電率モデル) を提案した。距離依存性の解析を行う際、アセテートイオンの O 原子とグアニジウムイオンの H 原子の midpoint から、分子面水平方向に分子表面から 1.4 Å の位置 (A 点) と、分子面垂直方向に分子表面から 1.4 Å の位置 (B 点) の電場を用いた。なお、構造最適化は Gaussian03 を用いて、HF/6-31G\* レベルで行った。また、FEP 計算は AMBER6、及び AMBER7 パッケージを使用して行った。

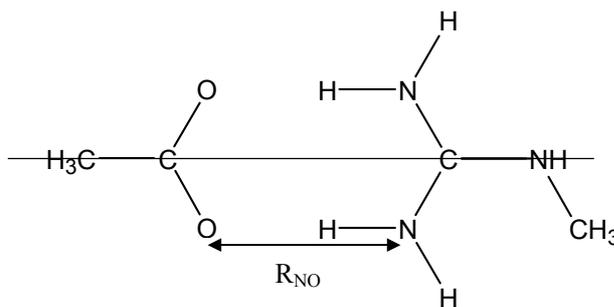


図 1 アセテートイオンとグアニジウムイオンの構造

【結果と考察】まずはじめに、特定の構造の水和自由エネルギーの参照値として FEP の結果が妥当であることを確かめる目的で、18 種類のアミノ酸モデル分子について実験値と FEP による水和自由エネルギーとを比較した。アミノ酸モデル分子は、アミノ酸の  $\alpha$  炭素を水素に置き換えた類似分子を用いた。その結果、FEP によって得られた水和自由エネルギーの結果は対応する各分子の実験値を  $\pm 2$  kcal/mol 以内の誤差で再現しうることがわかった。そこでイオン対に対しても FEP の値を参照値として用いることが妥当であると結論づけた。

次に、図 1 に示したイオン対について、 $R_{NO}$  を変化させた時の FEP で得られる水和自由エネルギーと、従来の PB モデル及び局所誘電率モデルから得られる水和自由エネルギーとを比較した。結果を図 2 に示す。この図から、局所誘電率モデルでは全体的に絶対値はかなり改善されるが、距離依存性がほとんど改善されていないことがわかる。

FEP と PB の差の距離依存性はイオン対の間に水分子が架橋し、運動が束縛された水分子が生じた結果であると報告されている<sup>2)</sup>。そこで、架橋水が存在すると考えられる位置 A 点、及び B 点での電場の大きさと  $R_{NO}$  の距離依存性について解析を行った。その結果、各点での電場には  $R_{NO}$  に対して図 2 と同様の距離依存性が存在することを見つけた。2つの点での電場の大きさの平均値に対して、図 3 で示す二次関数で局所比誘電率を定義すると図 2 で現れた距離依存性を大幅に改善しうることが分かった。一方、Langevin 関数の高次の項まで含めた Onsager 式から得られる電場の大きさと比誘電率の関係は、電場が強くなるにつれて比誘電率が小さくなるという結果を与える。両者の不一致が何に起因しているかについて、現在微視的見地から検討を行っている。

詳細については当日発表する。

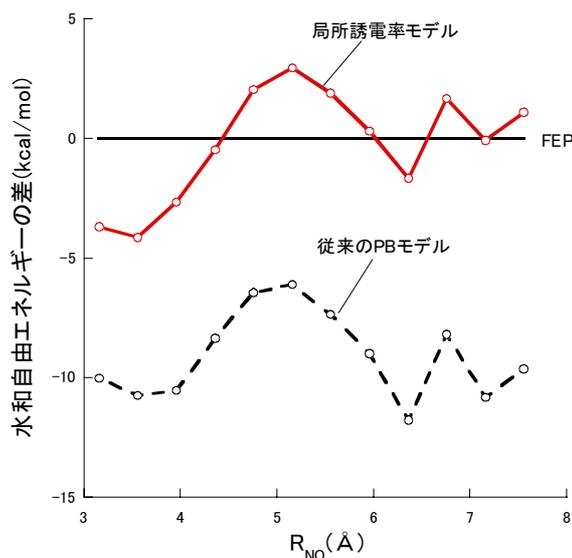


図 2  $R_{NO}$  に対する各 PB モデルと FEP の水和自由エネルギーの差

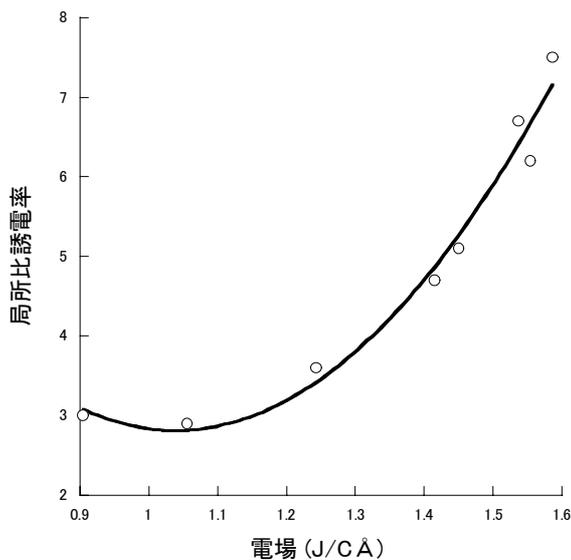


図 3 電場と局所比誘電率の関係

#### 【参考文献】

- 1) J.Israelachivili, 「分子間力と表面力」(近藤保、大島広行訳), 朝倉書店(1991).
- 2) Yu,z.J.Phys.Chem.B.2004 108,6643.