

## 構造化学と反応化学をつなぐGRRM

(東北大院理) 岸本 直樹

【序】タンパク質分子が天然状態から変性状態へ熱変性を起こす場合に、自由エネルギーの変化を計算するためには、構造変形によるエンタルピーとエントロピーの寄与を考える必要がある。中でも昇温に伴って自由エネルギーを引き下げるエントロピーは、次の2つの内容に分けて考えることができる。1つ目はタンパク質の分子内振動に起因するエントロピーで、もう1つは可能な配座異性体を選択される確率に因るエントロピーである。天然状態と変性状態で、振動による寄与があまり変わらないと仮定できれば、変性に伴うエントロピーの増加量を見積もるためには、有力な配座異性体を見つけ出して相対エネルギーを決定することが必要である[1]。

フレキシブルな分子の配座空間を探索して安定な配座異性体を探し出す困難さは、多配座問題として知られており[2-3]、これまでに分子力学法 (MM)、モンテカルロ法 (MC) や分子動力学法 (MD) などを用いた探索法が提案されてきた。いずれも広い配座空間の中で安定な異性体を探索するための効率化や改良が進められているが、我々は分子軌道法 (MO) のみで高精度に配座異性体と遷移状態のネットワークを探索する手法を用いてアミノ酸の安定な配座異性体の構造と、分子運動を考慮したGibbsエネルギーを計算した[4]。さらに、気相マイクロ波分光[5]によるアミノ酸分子の配座異性体の相対比と比較することで、得られた配座異性体-遷移状態ネットワークがかなり正確であることを確認することができた。

【計算方法】アミノ酸の1つであるL-serine ( $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ ) は官能基が互いに近く、分子内水素結合のために様々な配座異性体が観測される分子である。L-serineの安定な配座異性体の1つから出発して、GRRMプログラムを用いてMP2/6-31Gレベルで探索を行った。その際に、各共有結合の長さに基準を設け、基準を超えた構造異性体の探索は継続しないようにした[4]。探索によって得られた配座異性体と遷移状態に対してMP2/aug-cc-pVDZレベルで構造を再度、最適化して、77個の配座異性体と140個の遷移構造を確定した。この配座異性体-遷移状態ネットワークから安定な24個の配座異性体と関連する遷移状態を選び、高精度なcomposite法 (Gaussian-4) を用いて複数の温度でのL-serine分子のGibbsエネルギーを計算した。

【結果と考察】表1に気相マイクロ波分光[5]によるL-serineの相対強度と、本研究によるGibbsエネルギーから熱平衡を仮定して算出した相対強度を100 K、298 K、400 Kについて示した。また、遷移状態のエネルギーを考慮し、分子線中での希ガスとの衝突による構造緩

和を考慮に入れた場合 (relaxation) の相対強度[4]も示した。ここでは、構造緩和の異性化反応経路の遷移状態のエネルギー障壁が0 Kで10.00 kJ/mol以下という基準を設けた。Gibbsエネルギーを用いた相対強度の見積もりからは、実験による強度[5]を再現する温度を見出すことは出来なかったが、*I*(relaxation)で示したように、400 K程度の熱平衡が急速に分子線の断熱膨張

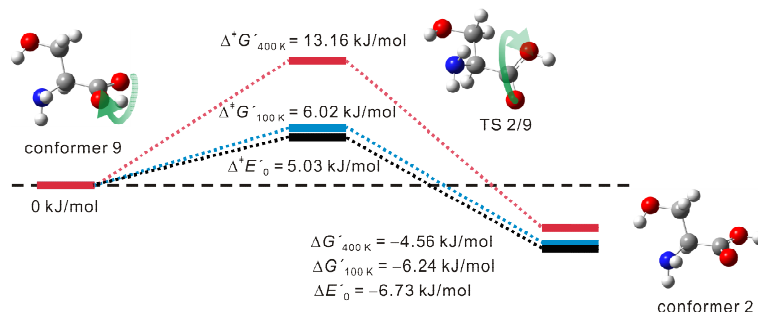


図1. GRRM 計算によって得られた L-serine の配座異性体の9番から2番への異性化の Gibbs エネルギー

で凍結され、その後衝突緩和を受けたと考えると、かなり良い一致を得ることができた。また、図1に示すように、遷移状態によっては温度の低下に伴ってGibbsエネルギーがかなり下がるものがある。9番目の配座異性体はGibbsエネルギーから400 Kでは相対強度が0.25と算出された[4]が、実験では検出されていない[5]。温度の低下に伴って異性化のエネルギー障壁が下がったと考えると、十分にビーム中で衝突緩和を起こす可能性がある。

【謝辞】本研究は量子化学探索研究所から助成を受けております。

表1. Gibbsエネルギーから算出したL-serineの配座異性体の相対強度(100 K, 298 K, 400 K)ならびに配座異性体間の構造緩和 (relaxation) を考慮した相対強度

配座異性体	<i>I</i> (100 K)	<i>I</i> (298 K)	<i>I</i> (400 K)	<i>I</i> (relaxation)	MW分光[5]
1	1.38	0.74	0.65	0.52	0.47
2	1.00	1.00	1.00	1.00 (9 → 2)	1.00
3	0.12	0.37	0.42	>0.34 (7 → 3)	0.37
4	0.01	0.10	0.12	0.10	0.12
5	< 0.01	0.08	0.14	> 0.11 (8,10 → 5)	0.27
6	< 0.01	0.07	0.24	> 0.10 (15,16 → 6)	0.14

#### References

- [1] M. Karplus, T. Ichiye, B. M. Pettit, *Biophys. J.* **52** (1987) 1083.
- [2] Z. Li, H. A. Scheraga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84** (1987) 6611.
- [3] H. Gotō, E. Ōsawa, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **285** (1993) 157.
- [4] N. Kishimoto, M. Harayama, K. Ohno, *Chem. Phys. Lett.* **652**, (2016) 209.
- [5] S. Blanco, M.E. Sanz, J.C. López, J.L. Alonso, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104** (2007) 20183.