

# Development of theoretical methods for describing the protonation states of solvated molecules based on the integral equation theory of liquids

藤木, 涼

<https://hdl.handle.net/2324/5068165>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (理学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名 : 藤木 涼

論 文 名 : Development of theoretical methods for describing the protonation states of solvated molecules based on the integral equation theory of liquids

(液体の積分方程式理論に基づく溶媒和分子のプロトン化状態の理論的記述手法の開発)

区 分 : 甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

分子のプロトン化状態は、化学的および生物学的過程における最も基本的な要素のひとつである。例えば、有機合成や高分子の水素結合の形成、脱水縮合など様々な反応と結果に関わっている。プロトンの結合・解離反応（酸解離反応）の濃度平衡定数  $K_a$  は様々な方法で測定される。例えば、滴定による NMR 化学シフトの変化の測定や、中性子回折を用いた手法があげられる。しかし、NMR においては解離プロトンのシグナル帰属の難しさ、中性子回折では測定のための高純度な分子結晶の作成の困難さがあり、理論的に  $K_a$  を予測する手法の開発が求められている。

理論的に  $K_a$  を予測する方法は、経験的な手法と非経験的な手法に大別される。PROPKA はタンパク質中アミノ酸残基の  $K_a$  予測において、もっとも有力な経験的予測手法のひとつであり、低い計算コストでよい結果を与える事が知られている。しかし、構造揺らぎの寄与が大きい高分子系や特異的な局所構造をもつ場合、分子内電子再配分が大きいような系では、経験的パラメータの適用は難しい。そこで、非経験的手法の開発が望まれる。非経験的手法で  $K_a$  を求めるには、解離前後の自由エネルギー変化を算出すればよい。このとき、着目したプロトン化反応が溶液内反応である場合、溶媒和効果の取り扱いが重要となる。理論的手法において溶媒効果を扱うモデルは、大きく陽溶媒モデルと陰溶媒モデルに分けられる。前者は実際に溶媒分子を配置する溶媒モデルであり、分子動力学(MD)シミュレーションやモンテカルロ(MC)シミュレーションを用いて配置を行う。後者には一般化ボルン法(GB)や分極場連続体モデル法(PCM)のような溶媒を連続誘電体として近似するモデルが用いられている。陽溶媒モデルは溶媒分子をあらわに扱うため分子間の原子レベルの相互作用を考慮できるが、扱うことのできる溶媒分子数が有限個に限られること、溶媒配置を数値的に生成する必要があることから熱力学量を計算するためのサンプリングの長さが課題となる。誘電連続体モデルは計算コストの低さに対してよい結果を与えるため広く用いられているが、溶媒全体を誘電率のようなマクロなパラメータによって取り扱うため、水素結合のような原子レベルの局所的微視的相互作用が重要な系への適用において不十分である。これらとは異なる方法に液体の積分方程式理論(3D-RISM理論)がある。3D-RISM理論は、溶質溶媒間の原子レベルの相互作用の元で、完全な統計平均量としての溶媒分布を見積もることができるうえ、陽溶媒モデルを用いる場合よりも計算コストを抑えることが可能である。この特徴は溶質-溶媒間の相互作用と溶媒の分布が重要なプロトン化状態の解析において非常に適していると考えられる。

本申請論文は、液体の積分方程式理論と様々な手法を組み合わせることによって、プロトン化状態に対する様々な寄与について解析を行った3つの研究で構成されるものである。

### 1. LFC/3D-RISM-SCF法に基づく $pK_a$ 計算手法の開発

量子化学手法と溶媒モデルによる  $K_a$  予測は、さまざまに行われてきているが、第一原理的手法

では解離したプロトンの自由エネルギー算出の困難さから定量的精度の達成は困難であった。松井らは溶媒モデルに PCM を用いた量子化学計算と線形回帰手法(LFC 法)を用いた  $pK_a$  予測手法を提案し、解離プロトンの自由エネルギー評価を回避することで定量的精度を達成した。しかし、PCM では微視的相互作用の重要な系の評価が困難であり、より精度の高い溶媒モデルを組み合わせることで改良が可能であると考えた。そこで溶液内分子の電子状態理論である 3D-RISM-SCF 法と松井らの LFC 法による補正法を組み合わせ、新たに LFC/3D-RISM-SCF 法を提案した。これはいくつかの単分子アミノ酸に対して適用され、実験値との定量的な一致を示した。また、基底関数への依存性についても議論され、線形回帰による補正を用いたことにより誤差を吸収できることから比較的規模の小さい基底関数においても LFC/3D-RISM-SCF 法が機能することが明らかになった。これはタンパク質のような高分子系への適用において有力な結果である。更に、溶媒和モデルによる予測精度について PCM を採用している従来法と比較した結果、3D-RISM-SCF 法の導入により向上したことが示された。

## 2. 量子化学計算と液体の積分方程式理論に基づく定量的予測手法のメタノール中プロトン化状態への応用

有機溶媒や混合溶媒中でのプロトン解離は、水中におけるプロトン解離反応同様化学や物理のさまざまな分野において重要である。メタノールは有機溶媒の中で最も水に近い特徴を持ち、疎水性基を持つことからタンパク質のような分極しやすい有機分子に対して高い親和性を示す。1 で提案した手法は、学習データを着目した溶媒中でのデータに切り替えることで、容易にその溶媒系のパラメータを生成することできると考えられる。本研究では、プロトン解離性残基であるフェノール、アミノ基、カルボキシル基を含む化合物群をトレーニングセットとして、LFC/3D-RISM-SCF 法によって官能基グループごとにパラメータを決定し、メタノール系への応用可能性を検証した。その結果、カルボキシル基とフェノールについては十分な線形の相関が見出された。一方、アミノ基を含むグループについては他に比べて誤差が大きく、何らかの補正を加える必要があることが示唆された。

## 3. pH 一定分子動力学シミュレーションと液体の積分方程式理論に基づく高分子プロトン化状態のサンプリング手法の開発

タンパク質のような高分子系において、構成アミノ酸のプロトン化状態は構造揺らぎや pH のような周辺の環境によって動的に変化する。溶媒に露出しているアミノ酸残基は均一系の単分子のアミノ酸に近いプロトン化状態を示すが、タンパク質クレフトや空孔のような不均一環境においては全く異なる振る舞いを示すことが予想される。すなわち、プロトン化反応の平衡がシフトすることになる。Mongan らは pH 一定条件でのプロトンの解離状態をサンプリングする分子動力学シミュレーション手法(CpHMD)を提案した。解離状態はモンテカルロ法によって確率的に決定され、サンプリングされる。彼らの方法では溶媒和モデルとして GB 法を用いているため、タンパク質のクレフトや空孔のような不均一環境において溶媒効果を適切に記述できるのか疑問が残る。そこで新たに CpHMD に溶媒和モデルとして 3D-RISM 理論を組み合わせた CpHMD/3D-RISM 法を提案した。この手法を、ポリペプチドのプロトン化状態のサンプリングを例に適用可能性を検証した。サンプリングの評価は実験による  $pK_a$  との比較で行った。理論の準備のために用いたアスパラギン酸モデル分子に対する結果は定量的であり、先行研究において報告された振る舞いと一致した。その後、ヒスチジン、アスパラギン酸、リシンを含むポリペプチドに対して適用し、定性的、定量的に実験と一致する結果を得た。