

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)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	中野晴之
	副 査	九州大学	准教授	大橋和彦
	副 査	九州大学	准教授	秋山 良
	副 査	名古屋大学	教授	吉田紀生

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究 (藤木涼) は、液体の積分方程式理論を用いて溶液内分子のプロトン化状態に関する理論的研究を行った。

溶液中で分子がどのようなプロトン化状態を取るかは、さまざまな生物学的過程に関連していることから、生化学や薬剤創製において最も重要な要素の一つである。プロトン化状態はさまざまな実験手法により知ることができるが、測定の困難さから理論的なアプローチも広く試みられてきた。溶液内分子がどのようなプロトン化状態を取るかは、プロトン化状態と脱プロトン化状態の間の自由エネルギー差によって記述される。このプロトン移動に伴って、溶質分子の正味電荷が変化するため、周辺の溶媒分子との相互作用が自由エネルギー変化に大きな影響を与える。このため、理論的にプロトン化状態の変化を知るためには、溶媒効果を適切に考慮した溶質分子の自由エネルギーを精度良く見積もる必要がある。本研究は液体の積分方程式理論を用いて溶媒効果を考慮することで、新しい溶液内分子のプロトン化状態間記述手法を開発し、その応用研究を行った。液体の積分方程式理論は、着目した分子の溶媒和構造を統計力学理論に基づいて記述する理論であり、一般に使われている誘電体モデルと異なり、生体内環境に代表されるような異方性の強い環境における溶質・溶媒間の相互作用を原子レベルで詳細に記述することが可能である。

本研究は、この手法を基盤として、以下の 3 つの研究を行った。

(1) LFC/3D-RISM-SCF 法に基づく酸解離定数(K_a)計算手法の開発

液体の統計力学理論と電子状態理論のハイブリッド法である 3D-RISM-SCF 法とデータ学習による補正法(LFC法)を組み合わせた、LFC/3D-RISM-SCF 法を新たに提案した。電子状態理論と溶媒モデルによる K_a 予測は、さまざまな試みがなされているが、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の算出の困難さから定量的な精度の達成は困難であった。本研究は新しく提案した LFC/3D-RISM-SCF 法をいくつかの単分子アミノ酸に対して適用し、定量的な K_a 予測が可能であることを実証した。さらに分子軌道を展開する基底関数への依存性についても議論し、線形回帰による誤差の補正によって基底関数の規模を縮小した場合でも LFC/3D-RISM-SCF 法が機能することを明らかにした。これはタンパク質をはじめとする高分子系への適用を可能とする有用な結果である。また、連続誘電体モデルを採用した従来法と比較した結果、液体の統計力学理論の導

入により K_a の予測精度が向上したことを示した。

(2) LFC/3D-RISM-SCF 法によるメタノール中分子の K_a の予測への応用

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と同様に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ことからモデル系として広く用いられる。(1) で提案した LFC/3D-RISM-SCF 法は、学習データを着目した溶媒中でのデータに替えて学習を行うことにより、標的とした溶媒系のパラメータを生成することができることから、水以外の溶媒への適用が可能である。本研究者は、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、いずれの官能基グループにおいても十分な線形相関が見出され、定量的な予測が可能であることを示した。

(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のプロトン化状態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、タンパク質の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。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。この手法では溶媒和モデルとして誘電体モデルを用いているため、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質・溶媒間の相互作用を適切に記述し得るのか、といった問題が指摘されてきた。本研究者は、この不均一系におけるプロトン化状態サンプリングの改善を目的とし、CpHMD シミュレーションに溶媒和モデルとして液体の統計力学理論(3D-RISM 理論)を組み合わせた CpHMD/3D-RISM 法を新たに提案した。この手法を、いくつかのポリペプチドのプロトン化状態のサンプリングに対して適用し、適用可能性を実証した。

以上の結果、本研究者の研究によって、液体の積分方程式理論を用いたプロトン化状態記述手法の開発に対する新たな指針が得られ、また新規手法の開発により、様々な溶液系におけるプロトン化状態に関して定量的な解析を行うことが可能になった。

よって、本研究者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。