

L-フェニルアラニンとL-チロシンにおける 超球面探索法を用いた異性体探索：水素結合とエントロピーの寄与

¹電通大情報理工, ²電通大院情報理工

○高橋 涼¹, 石黒 勇希², 山北 佳宏²

Isomer Search of L-Phenylalanine and L-Tyrosine by the Scaled Hyperspherical Search Method: Hydrogen Bonding and Entropy

○Ryo Takahashi¹, Yuki Ishiguro², Yoshihiro Yamakita²

¹ School of Informatics and Engineering, University of Electro-Communications

² Graduate School of Informatics and Engineering, University of Electro-Communications

【Abstract】 Stable conformers of L-phenylalanine and L-tyrosine were calculated by the scaled hyperspherical search method at the MP2//B3LYP/aug-cc-pVDZ level of theory. Seven stable conformers (EQ0–EQ6) were determined for phenylalanine, in which two types of hydrogen bonds (N···H and O···H) exist. The electronic energies of EQ0–EQ6 were calculated to be close to each other within an energy range of ~7 kJ/mol. The most stable conformations with respect to the C_α-C_β bond are those in which the phenyl ring occupies the position between the NH₂ and COOH groups (EQ0 and EQ3). The N···H hydrogen bonds were calculated to be 0.73 Å longer than the O···H ones. Free energies calculated at the B3LYP/6-31+G(d,p) level for 0 K, 298 K, and 400K indicate that EQ4~6 are more stable than EQ0~2. In Penning ionization electron spectra (PIES) based on the exterior electron distribution model using the outer valence green function (OVGF) calculations with cc-pVDZ, the prominent 1st bands were assigned to overlapping of HOMO (n_N), HOMO-1 (π orbitals of benzene ring), and HOMO-2 (π).

【序】ポリペプチド鎖からなるタンパク質では、アミノ酸の配列順序の違いによって、多様な三次構造や機能が発現する。本研究では、芳香環を有するアミノ酸を対象とした分子内回転ポテンシャルに関する計算を行い、衝突イオン化電子分光で分子表面外側層の構造および機能を解明する研究の第一歩とした。対象とした分子は、フェニル基を持つ L-フェニルアラニン (Phe)、ヒドロキシフェニル基を持つ L-チロシン (Tyr) である。これらのアミノ酸に対し、分子内相互作用と配座異性体の安定性を計算し、衝突イオン化 He*(2³S) + M → He + M + e⁻ に伴うペニング電子イオン化スペクトル (PIES) の予測計算を行い、分子軌道とその空間分布の観点から異性体の性質を調べた。その結果、分子内の水素結合的な相互作用がエントロピーに大きく寄与する傾向があることが分かり、有限温度での回転異性体の存在割合を予測することができた。

【計算方法】一般にアミノ酸には多数の異性体が存在するため、本研究では、経験による構造推定を避けるために超球面探索法に基づく GRRM プログラム[1]を用いた。安定構造と遷移構造については B3LYP/6-31+G(d,p)レベルで探索し、得られた構造をもとに B3LYP/aug-cc-pVDZ レベルで再び最適化し、その構造におけるエネルギーを MP2(fc)/

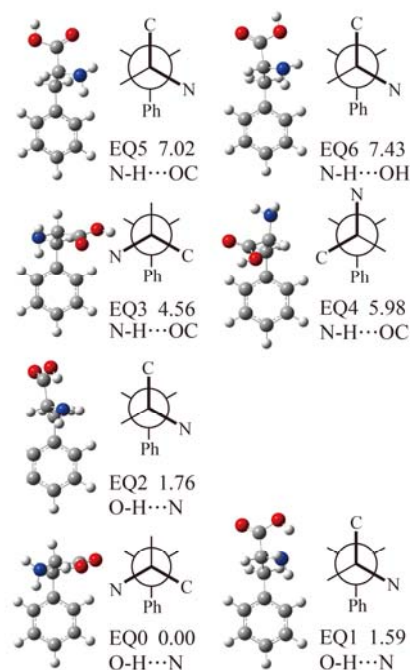


Fig. 1. Equilibrium structures (EQ) of L-phenylalanine. Energy (kJ/mol) at MP2/aug-cc-pVDZ without ZPE.

aug-cc-pVDZ で求めた。また、エネルギーが最安定構造から 10 kJ/mol 以内の異性体について、自由エネルギーを B3LYP/6-31+G(d,p) レベルで計算し、有限温度での異性体の存在割合を考察した。ペニング電子イオン化スペクトルを計算するためには、第一イオン化エネルギーを多体電子相関が含まれる外価グリーン関数計算 OVGf/cc-pVDZ で計算し、イオン化断面積がファンデルワールス面外の電子密度に比例すると近似する Exterior electron density (EED) モデルで計算した。

【結果・考察】 Fig. 1 に示すように、フェニルアラニンについて 7 つの安定構造が得られた。EQ0~EQ6 は電子エネルギーの順番になっており、MP2/aug-cc-pVDZ でも B3LYP/6-31+G(d,p) でも順番は変わらなかった。ただし、ゼロ点エネルギー(ZPE) は含まれていない。構造の特徴は、Olszynska-Janus らの報告した結果[2]とほぼ一致しており、対応関係は EQ0 (Conf. 2)、EQ1 (Conf. 7)、EQ2 (Conf. 6)、EQ3 (Conf. 5)、EQ4 (Conf. 3)、EQ5 (Conf. 4)、EQ6 (Conf. 1) となった。これらの異性体間の電子エネルギー差は非常に小さく、7 kJ/mol 程度以下と計算された。

回転異性体の配座については、フェニル環に隣接した C α -C β 結合のまわりの Newman 投影図で理解できる。フェニル環が NH $_2$ と COOH の間に挟まれたような配座が最安定となることが分かった。また、フェニル環の回転については C α -C β 結合が環に対して垂直となる構造が安定となる。

Table 1 は、水素結合に関する原子間距離を示したものである。EQ0~EQ2 では OH の N に対する水素結合、EQ3~EQ5 では NH の O に対する水素結合が形成され、水素結合が 2 系統あることが分かった。水素結合の長さ Y \cdots H については、N \cdots H の方が平均して 0.73 Å 長い。EQ6 に関してはアミノ基 H とヒドロキシ基 O との水素結合的相互作用を形成している。

Fig. 2 は、各 EQ のエントロピーと振動エネルギーを考慮に入れた自由エネルギーの温度依存性を表す。安定性の順序が大きく変化し、EQ0~EQ2 よりも EQ4~EQ6 が安定化するという傾向が計算された。図ではエネルギーの原点を EQ4 に統一しているが、異性体間のエネルギー差にくらべて、エントロピーと振動エネルギーの寄与はかなり大きいことが分かった。

Fig. 3 は、ペニング電子分光による高次構造の研究に向けた理論解析である。HOMO は N の非結合性軌道 n $_N$ であり、HOMO-1 と HOMO-2 はベンゼン環の π 軌道となり、これらがその EED を反映し強い第 1 バンドを与える。電子エネルギー 9 eV 付近の孤立しているバンドは n $_O$ 軌道に由来し、7~8 eV あたりにフェニル環の同位相 π バンドが出現すると計算された。室温程度の温度で揮発させて実験すると、重ねあわせとして観測され、特にエントロピーと振動エネルギーの効果が大きいことが分かる。

[1] K. Ohno, S. Maeda, Chem. Phys. Lett. **384**, 277-282 (2004).

[2] S. Olszynska-Janus, K. Szyborska, M. Komorowska, J. Lipinski, THEOCHEM, **911**, 1-7 (2009).

Table 1. Intramolecular hydrogen bonds in EQ0-EQ6.

EQ	Type (X-H \cdots Y)	X-H (Å)	Y \cdots H (Å)
0	O-H \cdots N	0.989	1.888
1	O-H \cdots N	0.987	1.920
2	O-H \cdots N	0.987	1.901
3	N-H \cdots OCOH	1.018	2.764
4	N-H \cdots OCOH	1.018	2.714
5	N-H \cdots OCOH	1.017	2.437
6	N-H \cdots OHCO	1.016	2.625

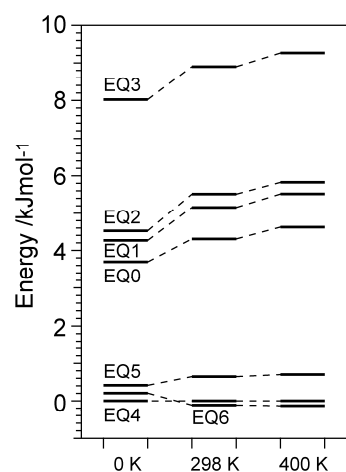


Fig. 2. Calculated free energy of L-phenylalanine at 0K, 298 K, and 400K.

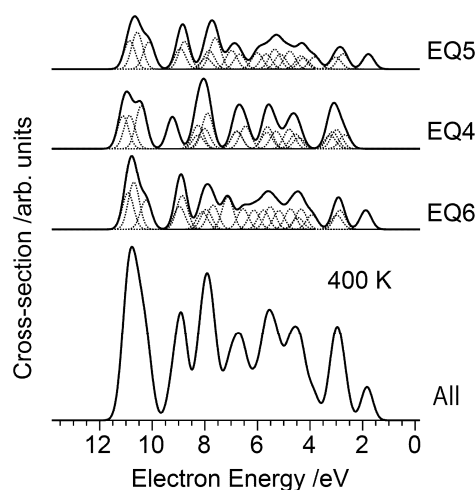


Fig. 3. Calculated Penning ionization electron spectra (PIES) of L-phenylalanine in collision with He*(2 3 S).