

거시적 용매 모델을 이용한 생체분자의 수화 자유에너지와 pKa값의 계산

이상현, 이선복

포항공과대학교 화학공학과

전화 (054) 279-5996, FAX (054) 279-5528

Abstract

A combination of Poisson-Boltzman (PB) equation and quantum mechanics methodologies has been used for the calculation of the solvation energies and pKa values of biomolecules such as amino acids and nucleotide bases.

서론

수용액에서 일어나는 화학반응을 해석하기 위해서 solvation free energy를 정확하게 계산할 수 있는 이론적인 방법이 필요하다. 원자나 화학그룹의 contribution의 합으로부터 solvation free energy를 계산하는 방법은 쉽고 빠르게 단백질과 같은 거대분자까지 적용할 수 있다. 본 연구에서는 Mulliken/MNDO-d, Wang-Ford/AM1 방법에 의해 계산된 partial atomic charge와 PARSE parameter를 적용하여 UHBD program으로 Poisson-Boltzman equation을 풀어서 solvation free energy와 pKa 값을 계산하고 단백질, 핵산 등 거대분자로서의 적용 가능성을 알아보았다.

이론 및 계산

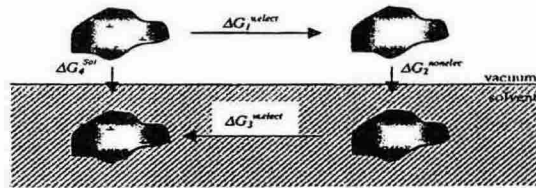


Fig. 1. Thermodynamic cycle of solvation process

Solvation free energy는 Fig. 1.에서 보는바와 같이 electrostatic solvation contribution과 nonpolar solvation contribution의 합으로 표현할 수 있고, 단계별로 나누어 해석을 해보면 다음 식과 같이 나타낼 수 있다.

$$\Delta G_4^{sol} = \Delta G_1^{v,elect} + \Delta G_2^{c/vdw} + \Delta G_3^{w,elect}$$

CS Chem 3D Pro 프로그램을 이용하여 Mulliken/MNDO-d와 Wang-Ford/AM1 이론에 의한 partial atomic charge와 coordinate를 구하고, 원자 반지름은 Pauling에 의한 van der Waals radii를 사용하였다. PARSE parameter의 경우는 group contribution에 대한 charge와 원자 반지름을 적용하였다.⁽¹⁾

용질과 용매를 전하와 비전해질 경계와 연관시켜 grid에 mapping하고, electrostatic potential은 PB equation으로 구한다.

$$\nabla \epsilon(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r}) + 4\pi\rho(\mathbf{r}) = 0$$

UHBD를 이용하여 위 식을 풀면, electrostatic solvation energy는 step 1과 3의 합으로 다음과 같이 주어진다.

$$\Delta G_{el} = \frac{1}{2} \sum_i q_i (\phi_i^{80} - \phi_i^1)$$

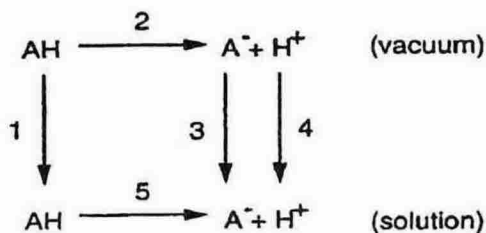
Nonpolar(cavity/van der Waals) solvation energy는 탄화수소에 대한 실험을 통한 전이 에너지가 표면적에 선형적으로 비례한다는 관계로부터 다음의 식을 적용한다.

$$\Delta G_{c/v} = \gamma A + b$$

$$(\gamma = 4.7801 \times 10^{-3} \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}, b = 0.8365 \text{ kcal mol}^{-1})$$

A는 용매의 접근가능 영역으로 용매분자(물의 경우, radius=1.4)가 용질의 둘레를 회전하는 궤적으로부터 구하고, Connolly accessible area를 계산하여 사용하였다.

용질의 pK_a를 계산하기 위해서는 이온화되었을 때와 중성 상태에서의 용질의 solvation free energy 차이로부터 다음의 관계식을 이용하였다.



$$1.37 \text{ pK}_a = \Delta G_5 = -\Delta G_1 + \Delta G_2 + \Delta G_3 + \Delta G_4$$

$$\Delta G_1 = \Delta G_{elec}^{neutral}, \quad \Delta G_3 = \Delta G_{elec}^{ionized}, \quad \Delta G_2 = \text{gas phase acidity(basicity)}$$

$$\Delta G_4 = \text{solvation free energy of the proton } (-261 \text{ kcal/mol})$$

Fig. 2. Thermodynamic cycle for calculation of pK_a values⁽²⁾

결과 및 고찰

Table 1에 45개의 용질에 대하여 solvation free energy를 계산하여 나타내었다. Mulliken, Wang-Ford 방법에 의한 partial atomic charge를 적용한 경우는 interior dielectric constant 값으로 1을 사용하였고, PARSE parameter는 2를 사용하였다. Electrostatic solvation energy의 계산된 값에서 Mulliken partial atomic charge로 계산한 경우 오차의 절대값의 평균은 2.12 kcal/mol이고, alcohol과 amine 계열이 특히 실험값에서 많이 벗어났고, 다른 potential energy function인 MINDO/3, AM1, PM3등을 적용한 경우에도 마찬가지로 너무 크게 계산되었다.

Table 1. Calculated solvation free energies(kcal/mol)

Solute	$\Delta G_{el}(M)$	$\Delta G_{el}(W)$	$\Delta G_{el}(P)$	$\Delta G_{c/v}$	ΔG_{tot}^{exp}	$\Delta G_{err}(M)$	$\Delta G_{err}(W)$	$\Delta G_{err}(P)$
n-hexane	-0.11	-0.36	0	2.27	2.49	0.33	0.58	0.22
cyclohexane	-0.15	-0.38	0	2.10	1.23	-0.72	-0.49	-0.87
n-heptane	-0.13	-0.43	0	2.42	2.62	0.33	0.63	0.20
n-octane	-0.15	-0.49	0	2.57	2.89	0.47	0.81	0.32
methanol	-2.94	-5.23	-7.41	1.56	-5.11	-3.73	-1.44	0.73
ethanol	-2.70	-5.47	-7.27	1.73	-5.01	-4.04	-1.27	0.52
1-propanol	-2.72	-5.29	-7.26	1.88	-4.83	-3.99	-1.42	0.56
2-propanol	-2.73	-5.52	-6.98	1.87	-4.76	-3.90	-1.11	0.36
1-butanol	-2.69	-5.51	-7.20	2.02	-4.72	-4.05	-1.23	0.46
2-butanol	-2.70	-5.46	-6.99	2.01	-4.58	-3.89	-1.13	0.40
isobutyl alcohol	-2.70	-5.42	-7.10	1.99	-4.52	-3.81	-1.09	0.58
tert-butyl alcohol	-2.67	-5.39	-6.88	1.98	-4.51	-3.82	-1.10	0.38
1-pentanol	-2.75	-5.61	-7.18	2.17	-4.47	-3.89	-1.03	0.54
isoamyl alcohol	-2.68	-5.54	-7.21	2.12	-4.42	-3.86	-1.00	0.66
1-hexanol	-2.72	-5.55	-7.19	2.32	-4.36	-3.96	-1.13	0.51
1-heptanol	-2.74	-5.64	-7.20	2.46	-4.24	-3.96	-1.06	0.49
1-octanol	-2.77	-5.46		2.61	-4.09	-3.93	-1.24	
ethyl ether	-2.89	-3.85		2.10	-1.65	-0.86	0.10	
n-propyl ether	-2.64	-3.59		2.39	-1.15	-0.90	0.05	
n-butyl ether	-2.66	-3.85		2.69	-0.94	-0.97	0.22	
tetrahydrofuran	-3.31	-3.71		1.94	-3.47	-2.10	-1.70	
2-pentanone	-3.70	-5.48	-6.05	2.13	-3.53	-1.96	-0.18	0.39
2-hexanone	-3.69	-5.61	-6.03	2.28	-3.29	-1.88	0.04	0.46
methyl formate	-6.98	-7.36		1.74	-2.78	2.46	2.84	
ethyl formate	-6.92	-7.91		1.92	-2.65	2.35	3.34	
methyl acetate	-6.35	-7.70		1.93	-3.32	1.10	2.45	
ethyl acetate	-6.33	-8.12		2.05	-3.10	1.18	2.97	
propyl acetate	-6.21	-8.09		2.25	-2.86	1.10	2.98	
butyl acetate	-6.12	-8.07		2.40	-2.55	1.17	3.12	
n-butylamine	-1.27	-6.44	-6.68	2.04	-4.38	-5.15	0.02	0.26
diethylamine	-1.49	-4.63	-7.60	2.11	-4.07	-4.69	-1.55	1.42
triethylamine	-1.62	-3.55		2.30	-2.87	-3.55	-1.62	
1,2-dichloroethane	-3.57	-3.73		1.92	-1.73	-0.08	0.08	
benzene	-2.94	-2.97	-3.43	1.96	-0.87	0.11	0.14	0.60
toluene	-2.03	-3.25	-3.20	2.11	-0.89	-0.97	0.25	0.21
<i>o</i> -xylene	-2.08	-3.42	-3.33	2.22	-0.90	-1.04	0.30	0.20
<i>m</i> -xylene	-2.07	-3.41	-3.31	2.25	-0.84	-1.02	0.32	0.22
<i>p</i> -xylene	-2.05	-3.42	-3.30	2.25	-0.81	-1.01	0.36	0.24
ethylbenzene	-2.99	-3.24	-3.89	2.23	-0.80	-0.04	0.21	0.86
methoxybenzene	-4.82	-5.52		2.17	-1.04	1.61	2.31	
acetophenone	-6.33	-7.40		2.23	-4.58	-0.48	0.59	
chlorobenzene	-3.40	-2.88		2.07	-1.12	0.21	-0.31	
bromobenzene	-4.13	-2.97		2.11	-1.46	0.56	-0.60	
1,2-dichlorobenzene	-3.57	-2.71		2.17	-1.36	0.04	-0.82	
nitrobenzene	-10.01	-9.81		2.12	-4.12	3.77	3.57	

M: Mulliken/MNDO-d, W: Wang-Ford/AM1, P: PARSE, $\Delta G_{err} = \Delta G_{tot}^{exp} - (\Delta G_{el} + \Delta G_{c/v})$

Wang-Ford/AM1 partial atomic charge로 계산한 경우에는 오차의 절대값의 평균이 1.13 kcal/mol이었다. 이 경우 formate와 acetate를 제외하고는 그다지 큰 오차를 보이지 않았다. Interior dielectric constant로 2(용질의 polarizability를 고려)를

Table 2. Calculated solvation free energies and pK_a values of amino acid residues

Amino acid	$\Delta G_{elec}^{neutral}$	$\Delta G_{elec}^{ionized}$	$\Delta G_{dissociation}^{vacuum}$ ⁽³⁾	pK _a (cal)	pK _a (exp)	pK _a (error)
Asp	-9.95	-85.43	341.5	3.69	4.80	1.11
Cys	-3.64	-82.20	350.6	8.12	10.30	2.08
Glu	-9.41	-83.45	340.3	5.99	4.88	-1.11
Tyr	-7.79	-67.55	343.5	10.08	9.98	-0.10
Lys	-6.44	-76.38	-210.6	14.37	10.60	-3.77
His	-9.62	-66.42	-216.6	9.12	6.95	-2.17

사용하여 적용한 경우는 오차의 절대값의 평균이 1.69 kcal/mol이었고, alcohol 계열의 오차가 커진 반면에 benzene 계열의 오차가 줄어들었다. PARSE parameter를 이용한 경우 계산 가능한 26개의 용질에 대하여 오차의 절대값의 평균이 0.487 kcal/mol이었고, cyclohexane을 제외한 경우에 모두 실험값보다 작게 계산되었다. 이는 nonpolar contribution 부분이 대부분 작게 계산되었기 때문으로 생각된다.

DNA 구성의 기본 염기에 대한 solvation free energy를 구한 결과, Adenine -20.01 kcal/mol, Cytosine -19.98 kcal/mol, Guanine -25.14 kcal/mol, Thymine -14.34 kcal/mol, Uracil -14.95 kcal/mol의 값을 얻었다.

Table 2에는 아미노산 residue의 pK_a 값을 Wang-Ford에 의한 partial atomic charge를 적용하여 이온화되었을 때의 solvation free energy를 통해서 얻었다. acid의 경우에는 실험값과 잘 맞았으나, base의 경우는 오차가 상당히 크게 나왔다. 계산과정에서 1 kcal/mol 정도의 차이는 pK_a 값에서의 0.74 정도의 차이를 보이는데, 오차의 원인은 proton의 solvation free energy를 아직까지 정확하게 얻어내지 못하는 것(-254kcal/mol ~ -261kcal/mol)과 Wang-Ford charge distribution이 base의 경우에 정확히 계산하지 못한 것으로 생각된다. 이를 거대분자로 확장하여 적용하기 위해서는 몇가지 modification 과정을 수행해야할 것으로 보인다.

참고 문헌

1. D. Sitkoff, K. A. Sharp, and B. Honig "Accurate calculation of hydration free energies using macroscopic solvent models" (1994), J. Phys. Chem., 98, 1978.
2. W. H. Richardson, C. Peng, D. Bashford, L. Noodleman, and D. A. Case "Incorporating Solvation Effects into Density Functional Theory: Calculation of Absolute Acidities" (1997), Int. J. Quantum Chem., 61, 207.
3. M. T. Bowers (Ed.), Gas Phase Ion Chemistry, (1979), Vol. 2, Academic Press.
4. C. O. da Silva, E. C. da Silva, and M. A. C. Nascimento, "Ab initio calculation of absolute values in aqueous solution I. Carboxylic acids" (1999), J. Phys. Chem. A 103, 11194.