

マルチカノニカル QM/MM-MD 計算によるペプチドの計算

(東大院農)

城野亮太, 渡邊佑輔, 清水謙多郎, 寺田透

【序】 分子動力学法は現在、計算機の進歩により原子レベルでの自然現象を解明するための有力な手法となっている。特にバイオインフォマティクス分野では、生体分子の振る舞いを解き明かすことは、創薬・食品などを通して健康的な生活に貢献するだけでなく、生命を理解するためのひとつのアプローチであり、分子動力学法を用いた生体分子の研究は非常に注目されているといえる。

分子動力学法による研究には大きく分けて二つの解決すべき問題がある。ひとつは力場の正確さである。全原子分子動力学法で用いられる古典力学近似の力場パラメータはシミュレーションの成否を決める鍵であるが、特にタンパク質の構成要素であるアミノ酸の配座を決定する二面角パラメータについては様々なものが混在している状況である。もうひとつは構造空間探索の問題である。生体分子は細胞の中で自由エネルギー最小の構造をとっていると考えられているが、エネルギー空間上に存在する障壁をシミュレーションで実現可能な時間内に越えることができないために、エネルギー極小構造にとらわれ真のエネルギー最小構造へたどり着けないことが多い。そこでこれらの問題に対して我々は分子動力学法の原子間相互作用を量子化学計算によって求める *ab initio* 分子動力学法と、拡張アンサンブル法の一つであるマルチカノニカル法を組み合わせ、ローカルミニマム問題を解決した自由エネルギー地形の計算方法を提案した [1]。

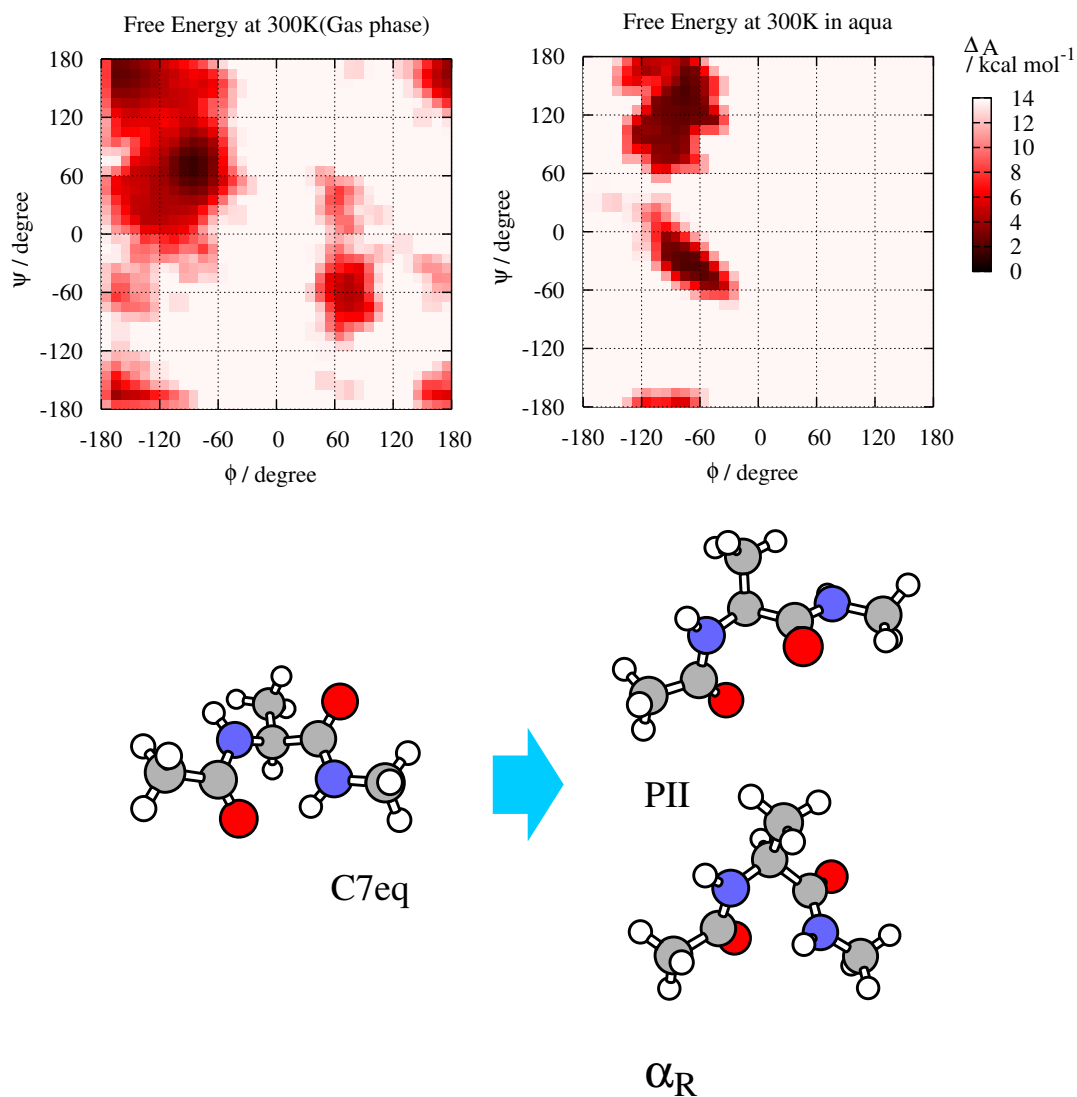
一方で、生体分子はその多くが水溶液中に存在する。したがって溶媒の効果をシミュレーションに取り入れることなしに生体分子の振る舞いを再現することは出来ない。しかし現在広く用いられている古典力場は、気相の生体分子を元に設計されており、溶媒効果が取り入れられておらず、生体分子 - 水相互作用の解明・古典力場パラメータの評価が必要とされている。

本討論会では、マルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法を QM/MM 法も扱えるように拡張し、溶媒としての水分子を TIP3P モデルで近似した水溶液中の alanine dipeptide のマルチカノニカル QM/MM-MD 計算を行い、気相および実験と比較したので報告する。

【方法】 本系の全エネルギーは GAUSSIAN03 の ONIOM 法により式 (1) のように表される。溶媒には TIP3P モデルを用い、溶質である alanine dipeptide については HF/3-21G レベルを適用した。溶質 - 溶媒相互作用は Electronic Embedding により、静電相互作用は溶質の Hamiltonian に含めて Self-Consistent に解き、van der Waals 力は古典項に含めた [2]。

$$E_{tot} = \left\langle \Psi \left| \hat{H}^{solute} - \sum_{i,N} \frac{q_N}{r_{iN}} + \sum_{J,N} \frac{Z_J q_N}{r_{JN}} \right| \Psi \right\rangle + \sum_{J,N} \left(\frac{A_{JN}}{r_{JN}^{12}} - \frac{B_{JN}}{r_{JN}^6} \right) + \sum_{solvent} \left(\frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6} + \frac{qq}{r} \right) \quad (1)$$

ここで bracket 内の第一項 \hat{H}^{solute} は溶質の Hamiltonian、第二項は溶媒電荷 q_N と溶質電子の相互作用、第三項は溶媒電荷と溶質原子核 Z_J との相互作用を表す演算子である。系は溶質を中心とする十分な量の TIP3P を球状に配置し、300 K における系の密度 0.988 g/cm^3 を再現するように拘束を掛けた。このような気相および水溶液環境下での alanine dipeptide のマルチカノニカルシミュレーションを行った。



【結果と考察】 得られたマルチカノニカルアンサンブルを 300 K のカノニカル分布へ変換し計算した自由エネルギー曲面を図に示す。気相の alanine dipeptide は構成アミノ酸残基が 2 つ以上で安定となる右巻き helix 領域 α_R (-30°, -30°) 周辺は不安定だが、水溶液環境下では非常に安定化している。また、C7eq と呼ばれる分子内水素結合により 7 員環を構成する構造 (-80°, 70°) は、気相では安定だが水中では不安定である。そのほか PII 領域 (-70°, 170°) が水溶液中では安定である。これらの結果は実験結果とも一致し、気相で安定な C7eq は水溶液中では α_R と PII へ移行すると考えられる。これは溶媒による溶質の双極子を安定化する効果によるものと考えられている。当日はこれらの詳細な解析と、溶媒水分子との相互作用について報告する予定である。

【参考文献】

- [1] R.Jono, K.Shimizu and T.Terada *Chem.Phys.Lett* **432**(2006)306
- [2] T.Vreven *etal. J.Chem.Theor.Comput.* **2**(2006)815