

フラグメント分子軌道法を用いたポリペプチドの ESP 電荷の決定

(神戸大院自然¹, 神戸大院人間発達環境², JST-CREST³, みずほ情報総研⁴, 国立衛研⁵, 立教大理⁶) 沖山 佳生¹, 渡邊 博文^{2,3}, 福澤 薫⁴, 中野 達也^{3,5}, 望月 祐志^{3,6}, 石川 岳志^{3,6}, 田中 成典^{2,3}, 蛸名 邦禎²

1 序論

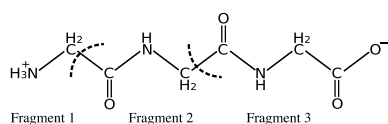
原子電荷は化学的に重要な指標であり, また古典的描像において原子間にクーロン相互作用をもたらす静電場の担い手でもある. 静電的相互作用は生体分子の高次の構造形成や, 基質との結合において中心的な役割を果たすために, 原子電荷は動力学における力場や結合安定性予測を行うための評価関数の中に組み込まれている. しかし, 原子電荷は観測可能な物理量ではないために, その決定には種々のアプローチが存在する. その中でも静電場の再現の重要性から, 静電ポテンシャル (ESP) フィッティング法が従来用いられてきたが, 計算資源的な制限と実用上の利便性から小分子, 例えばアミノ酸残基ごとに決定され, 構造的にも平均化された固定的な原子電荷であった. 本研究では, ポリペプチドに対して非経験的分子軌道計算を可能にしたフラグメント分子軌道法 (FMO 法) を用い, ESP フィッティング法を適用することで, 分子全体の原子電荷を同時に決定した. また, ESP 電荷の構造依存性を確認し, 実際の生体分子系に対して適用することで, その有用性に関する検証を行った.

2 方法

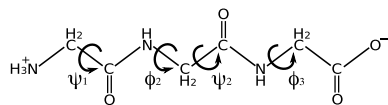
本研究では非経験的分子軌道計算プログラム ABINIT-MP を用い, HF/6-31G*レベルで MO および FMO 計算を行い, 静電ポテンシャルを得た. FMO 法において, C_{α} 炭素の位置で切断し, 一アミノ酸残基を一フラグメントとして計算を行った (図 1(a)). また, ESP フィッティング法として CHelpG, Merz-Kollman (MK), RESP を用い, 電荷決定を行った.

3 結果と考察

まず, ポリペプチドの ESP 電荷決定に関して, グリシン三量体をモデル分子として, FMO 計算におけるフラグメント化の及ぼす効果の検証を行った. PCM モデルを用いて水溶媒中 ($\epsilon = 78.39$) で最適化された構造 (図 1(b) において $\psi_1 = \phi_2 = \psi_2 = \phi_3 = 180^\circ$ である対称形) において MO および FMO 計算を行い, その静電ポテンシャルを比較した (図 2). サンプルング点上における静電ポテンシャルの平均誤差は CHelpG で 0.29%, MK および RESP で 0.27% であった. また, 得られた電荷の平均誤差は種々の電荷決定法でほぼ 1% 以内であり (表 1), FMO 計算におけるフラグメント化の効果は非常に小さく, 従来の MO とよい整合性を保つことがわかった. さらに, ESP 電荷の構造依存性を調べるために, グリシン三量体を用いて, FMO 計算に



(a) フラグメント化の定義.



(b) 二面角 $\psi_1, \phi_2, \psi_2, \phi_3$ の定義.

図 1: グリシン三量体の構造.

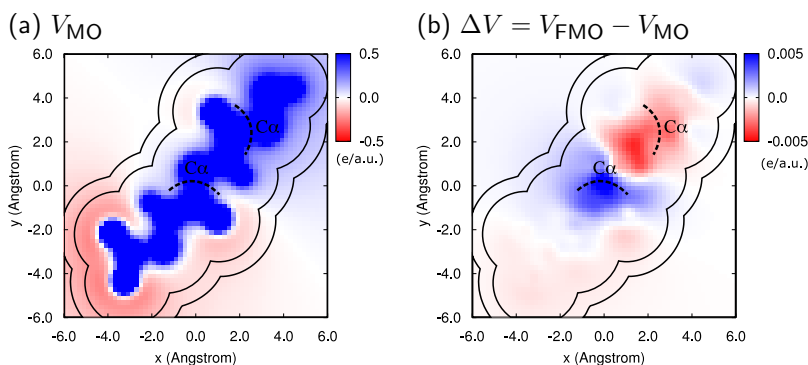


図 2: グリシン三量体の対称面上における静電ポテンシャル. 曲線で挟まれた部分は MK および RESP におけるサンプルング領域.

表 1: グリシン三量体の MO による電荷 (q_{MO}), およびその FMO との差電荷 ($\Delta q = q_{FMO} - q_{MO}$) の Root Mean Square (RMS) 値 .

	Mulliken		CHelpG		MK		RESP	
	q_{MO}	Δq	q_{MO}	Δq	q_{MO}	Δq	q_{MO}	Δq
RMS	0.551	0.004	0.485	0.005	0.483	0.005	0.471	0.004
($\Delta q/q$)		0.65%		0.98%		1.04%		0.94%

表 2: グリシン三量体の対称構造における電荷 ($q_{symmetric}$), およびねじれ構造との差電荷 ($\Delta q = q_{twisted} - q_{symmetric}$) の Root Mean Square (RMS) 値 .

	Mulliken		NPA		CHelpG		MK		RESP	
	RMS	($\Delta q/q$)	RMS	($\Delta q/q$)	RMS	($\Delta q/q$)	RMS	($\Delta q/q$)	RMS	($\Delta q/q$)
$q_{symmetric}$	0.552		0.590		0.487		0.485		0.473	
$\Delta q (+10^\circ)$	0.003	0.54%	0.002	0.35%	0.016	3.29%	0.013	2.63%	0.013	2.72%
$\Delta q (+20^\circ)$	0.007	1.35%	0.005	0.81%	0.032	6.50%	0.039	7.99%	0.037	7.76%
$\Delta q (+30^\circ)$	0.013	2.40%	0.008	1.37%	0.046	9.46%	0.061	12.49%	0.057	12.02%

図 1(b) で定義された二面角すべてを対称構造から 10° ずつ同時に変化させた三つのねじれ構造を考え, 対称構造に対する電荷の変化を見積もった (表 2). Mulliken や NPA のような波動関数から算出する電荷決定法に比べて, ESP 電荷は構造の変化をよく反映することがわかる .

そこで, 我々の計算法の有用性を調べるために, エストロゲン受容体 (50 残基モデル [1]) の基質結合部位に対して, 同様の ESP 電荷決定を行った . さらに, 基質との結合において重要である結合部位の表面上の静電ポテンシャルについて, 電荷から生成される値と量子化学計算の値との差をとって比較したところ, Mulliken 電荷や従来の AMBER 力場の固定電荷に比べて, 静電ポテンシャルの再現性に優れていることがわかった (図 3). これによって, 創薬などにおける基質結合性予測を改善する可能性が期待される .

4 まとめ

1. 静電ポテンシャル計算および ESP 電荷決定において, FMO 法のフラグメント化の効果は非常に小さく, 従来の MO 法と遜色のない結果を与える .
2. FMO 法を用いることで, ポリペプチドの構造に依存した ESP 電荷を決定することが可能である .
3. 本研究で FMO 法を用いて得られた ESP 電荷は, 分子表面において, Mulliken 電荷や力場の固定電荷と比べて静電ポテンシャルの優れた再現性を示す .

参考文献

- [1] K. Fukuzawa, K. Kitaura, M. Uebayasi, K. Nakata, T. Kaminuma and T. Nakano, *J. Comp. Chem.* 26 (2005) 1.

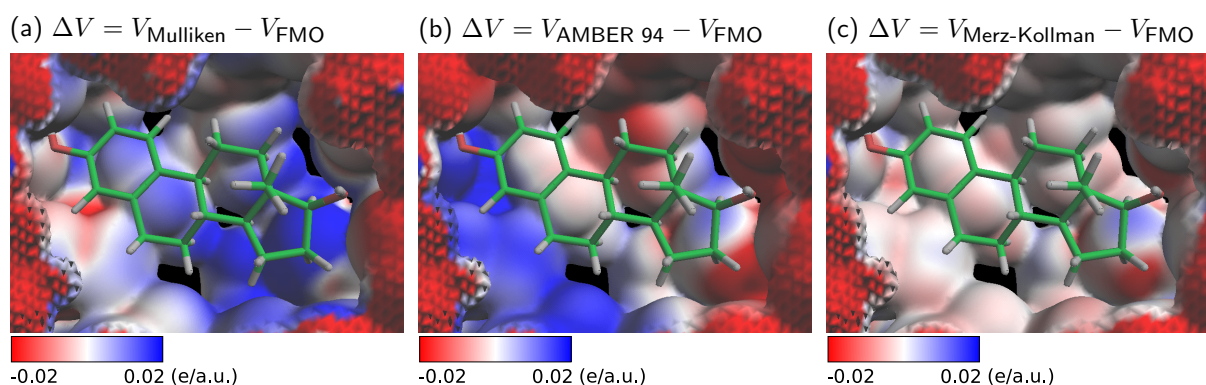


図 3: エストロゲン受容体 (50 残基モデル) の基質結合部位における等電子密度面 (0.001 e/a.u.^3) 上の静電ポテンシャル . (a),(b),(c) の MK サンプリング領域における平均誤差はそれぞれ 3.13%, 6.02%, 0.54% .