

## Electrostatic DFT Map を用いた ペプチドのアミド振動ダイナミクスシミュレーション

(UCI) ○林友將, Shaul Mukamel

【序】タンパク質の4つのアミド振動の赤外吸収バンドは、水素結合パターン、双極子相互作用、バックボーンの構造などに敏感であり、2次構造の決定に有用であることが知られている。しかしながら、動的な振動シミュレーションはモデルの容易さから主にアミド I に限られている。一方、非線形振動分光は溶液中の分子構造やダイナミクスのプローブとして着目されている。特に2次元赤外吸収におけるクロスピークのバンド形が2つの振動間のカップリングと関連しており、タンパク質のアミド結合のモデルである N-メチルアセトアミド (NMA) において異なるアミド振動間のクロスピークが隣接した2つの水素結合ダイナミクスの相関のプローブになることを見出した [4]。4つのアミドバンドを含んだタンパク質シミュレーションにより、タンパク質の構造、ダイナミクスについて新しい情報が得られる可能性がある。

【計算】タンパク質の4つのアミドバンドすべてを含んだハミルトニアンを構築した。各アミド結合上に局在化した4つのアミド振動 (local amide modes または LAM) に対して、その局所的なハミルトニアンを対角化した固有状態 (local amide states または LAS) の振動数およびカップリングから全体のハミルトニアンが計算される [5]。各アミド結合には14の LAS (基音 4+倍音 4+結合音 6) が存在し、それらの固有振動数の揺動は、分子動力学計算の各スナップショットごとに求められる各アミド結合上の静電ポテンシャル (電場、電場の座標に対する1, 2次微分まで多極子展開) から Electrostatic DFT Map [2,3] を用いて計算される。Electrostatic DFT Map は、LAS の固有振動数、遷移モーメントの静電ポテンシャルの多極子係数に対するマップであり、異なった多極子電場存在下における量子化学計算に基づいた NMA の非調和ポテンシャル構築、固有値計算を繰り返すことにより求められる。非調和ポテンシャルは5つの基準振動モードに対して6次まで展開し、固有値計算には、振動 CI (Configuration Interaction) および Arnoldi 法を用いた [1]。その際 Gaussian03 に多極子電場中での分子のエネルギー微分をインプリメントした。隣接したアミド残基間のカップリングには through-bond 相互作用を考慮する必要がある。そのため、GLDP (Glycine Dipeptide) の分子軌道計算、基準振動解析を Ramachandran 角 ( $\phi, \psi$ ) を変化させながら行い、全てのアミド振動間のカップリングのマップを ( $\phi, \psi$ ) に対して作成した。隣接しないアミド振動間の静電相互作用には遷移多極子相互作用 (TMC) のモデルを用いた。遷移多極子相互作用 (TMC) は、従来用いられてきた遷移双極子相互作用 (TDC) に比べ、広がった振動子間の近距離での相互作用についてより正確に計算可能であり、特にアミド II, III において重要である [5]。本研究では四重極子-四重極子、双極子-八重極子相互作用まで考慮した。

【結果と考察】NMA のアミド I, II, III および A の赤外吸収バンドのピーク位置およびバンド幅を実験値と比較した (表 1)。アミド I, A バンドは水中で真空中に比べて低波数、II および III は高波数に観測されるが、シミュレーションはそれらを再現した。アミド I, III および A のピークシフト、バンド幅は実験値とよい一致を示した。また 2D フォントソエコーの実験から求められたアミド I, II の非調和性 (0→1 および 1→2 遷移の振動数差)、それぞれ 12, 10  $\text{cm}^{-1}$  を計算 (14, 13  $\text{cm}^{-1}$ ) はよく再現した。次に、24 残基からなる  $\alpha$ -ヘリックス (SPE<sub>3</sub>) (図 1 左) にハミルトニアンを適用した。2 ns の MD シミュレーションから抽出した 100 スナップショットについて振動固有状態を計算し、各アミド領域の固有状態の非

局在性の度合 (Participation Ratio または PR) と固有振動数の相関を示したのが図 1 右である。アミド II がもっとも非局在化しており ( $\langle PR \rangle = 2.3$ )、それにアミド I および III が続く ( $\langle PR \rangle = 1.8, 1.6$ ) が、アミド A は 1 つのアミド結合に局在している ( $\langle PR \rangle = 1.0$ ) ことが明らかになった。振動固有状態の広がりには各アミド領域内で振動数依存性が認められる。さらにアミド I モードは高波数領域でヘリックスの軸方向に、低波数領域では隣接した残基間で (軸とは垂直な方向に) 非局在化する傾向があることが見出された。これは、アミド I の遷移双極子がヘリックスの軸方向を向いており、隣接した残基間に正のカップリング、軸方向に並んだ残基間には負のカップリングが存在することに対応している。また、赤外吸収および振動 CD (VCD) スペクトルの計算は実験とよい一致を示した。

表 1: NMA のアミド赤外吸収バンドの真空中からのシフト, バンド幅( $\text{cm}^{-1}$ )および相対強度

	Amide I			Amide II			Amide III			Amide A		
	shift	fwhm	Int	shift	fwhm	Int	shift	fwhm	Int	shift	fwhm	Int
Calc.	-59	29	1.0	+14	19	0.66	+33	22	0.22	-51	77	0.34
Exp.	-87	29	1.0	+76	36	0.80	+53	32	0.21	-78	-	-

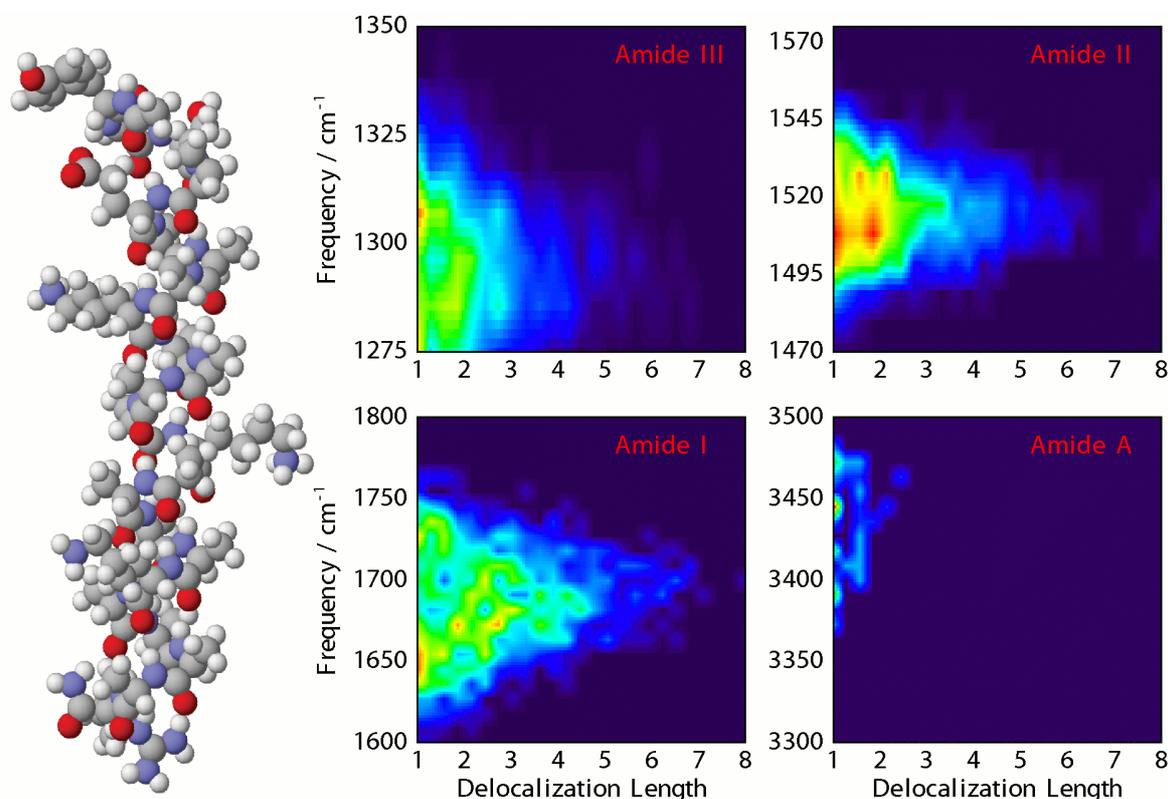


図 1:  $\text{SPE}_3$  ( $\alpha$ -ヘリックス) の構造と各アミド振動の非局在化の振動数依存性

- [1] T. Hayashi and S. Mukamel, *J. Phys. Chem. A*, 107(2003) 9113
- [2] T. Hayashi, T. Jansen, W. Zhuang, S. Mukamel, *J. Phys. Chem. A*, 109(2005) 64
- [3] T. Hayashi, W. Zhuang and S. Mukamel, *J. Phys. Chem. A* 109(2005) 9747
- [4] T. Hayashi, and S. Mukamel, *J. Chem. Phys.* 125(2006), 194510 (*Virtual Journal of Biological Physics Research* に掲載)
- [5] T. Hayashi, S. Mukamel, *J. Phys. Chem. B* (in press)