

第一原理経路積分法を用いた
ポリペプチドにおける同位体効果の解析

○藤田貴敏、渡邊博文、田中成典
(神戸大院人間発達環境学、JST-CREST)

【序論】水素原子は、最も軽い原子核を持つため、常温でも原子核自身の量子効果が無視できない。また、重水素との質量比により様々な同位体効果を引き起こす。この H/D 同位体効果は生体分子においても多数報告されており[1]、その分子レベルでのメカニズムはまだ明らかになっていない。本研究では経路積分分子動力学(PIMD)法[2]とフラグメント分子軌道(FMO)法[3]を組み合わせた方法、FMO-PIMD 法を開発、実装して、生体分子における同位体効果を解析することを目指す。

【理論】ab initio PIMD 法は量子化学計算により原子核間に働くポテンシャルを計算しつつ、原子核自身の量子効果はPIMD法で取り込む方法である。Born-Oppenheimer 近似の下で、全自由度の量子効果を取り込むことができる。

より具体的には次の実効ポテンシャルの下で相互作用する古典系を、MD でサンプリングすることにより、量子統計力学における物理量の平均値を計算することができる。

$$V_{eff} = \sum_{s=1}^P \left[\sum_{I=1}^N \frac{M_I P}{2\beta^2 \hbar^2} (\mathbf{R}_I^{(s)} - \mathbf{R}_I^{(s+1)})^2 + \frac{1}{P} E(\{\mathbf{R}^{(s)}\}) \right]_{\mathbf{R}^{(P+1)} = \mathbf{R}^{(1)}}$$

ここで $\beta = 1/k_B T$ であり、 \mathbf{R} と M は原子核の座標と質量を表す。また、 N と P は原子核の数と imaginary time slice の数を表し、 I と s はそれらの添字を示す。

本研究では量子化学計算は FMO 法により行う。エネルギーは

$$E = \sum_{I_f}^{N_f} E_{I_f} + \sum_{I_f > J_f}^{N_f} (E_{IJ_f} - E_{I_f} - E_{J_f})$$

で与えられ、 N_f はフラグメント数、 I_f と IJ_f はそれぞれフラグメントモノマーとダイマーの添え字である。

PIMD 法のプログラムは新たに開発し、FMO 法のプログラムは ABINIT-MP を用いた。

【計算の詳細】生体分子の例としてグリシン 5 量体を考える。FMO 法による電子状態計算は HF/STO-3G を用い、1 残基を 1 フラグメントとした。原子核を古典的に扱った場合 (MD)、量子的に扱った場合 (PIMD(H))、そして全ての水素を重水素置換した場合 (PIMD(D)) についてそれぞれ計算を行った。これら全ての場合について温度は 300 K とした。PIMD 法では $P=16$ とする。MD を 100000 step、PIMD を 40000 step 行い、最初の 5000 step を熱平衡化に用い、残りの step でそれぞれの平均値を計算した。

【結果】構造最適化した極小構造を図に示す。フラグメント 2 と 5 で $\text{N-H}\cdots\text{O}$ の水素結合を、フラグメント 3 と 5 で $\text{O-H}\cdots\text{O}$ の水素結合を形成していることが分かった。

これらのフラグメント間相互作用エネルギー $E(\text{kcal/mol})$ と水素結合距離 $R(\text{\AA})$ の熱平均値とそれらの標準偏差 Δ を下の表に示す。

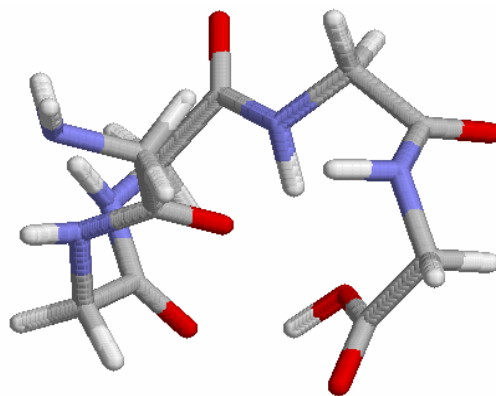


図 グリシン 5 量体の構造

	極小構造	MD	PIMD(H)	PIMD(D)
$\langle E_{2-5} \rangle$	-4.44	-3.37	-2.87	-2.82
ΔE_{2-5}		1.54	1.38	1.05
$\langle R_{\text{N}\cdots\text{O}} \rangle$	2.94	3.05	3.21	2.93
$\Delta R_{\text{N}\cdots\text{O}}$		0.18	0.23	0.11
$\langle E_{3-5} \rangle$	-5.17	-2.20	-1.43	-0.54
ΔE_{3-5}		3.39	2.10	2.15
$\langle R_{\text{O}\cdots\text{O}} \rangle$	2.63	2.90	2.89	2.77
$\Delta R_{\text{O}\cdots\text{O}}$		0.39	0.13	0.20

まず $\text{N-H}\cdots\text{O}$ の水素結合について考える。フラグメント間の相互作用は、原子核を古典的に扱った場合(MD)が最も安定であり、PIMD(H)と PIMD(D)ではあまり差が見られなかった。水素結合距離については、 $\text{PIMD(D)} < \text{MD} < \text{PIMD(H)}$ という順序となった。PIMD(H)と PIMD(D)の比較として、フラグメント間相互作用エネルギーでは差がない一方で、水素結合距離は変化していることが分かった。

次に $\text{O-H}\cdots\text{O}$ 水素結合について考察する。フラグメント間の相互作用エネルギーは $\text{MD} < \text{PIMD(H)} < \text{PIMD(D)}$ という順序となった。水素結合距離は、MD と PIMD(H) ではほとんど差がなかったが、PIMD(D) ではより短くなっていることが分かる。

より詳細な解析は当日発表する。

【参考文献】 [1](a)B. Krantz et al., *Nature Struct. Biol.* **9**, 458 (2002) ;(b)D. Wada, *Chem. Biol. Interact.* **117**, 191 (1999). [2](a)D. Marx and M. Parrinello, *J. Chem. Phys.* **104**, 4077 (1996) ;(b) M. Shiga et al., *J. Chem. Phys.* **115**, 9149 (2001). [3](a)K. Kitaura et al., *Chem. Phys. Lett.* **313**, 701 (1999) ;(b)K. Kitaura et al., *Chem. Phys. Lett.* **336**, 163 (2001).