

## マルチカノニカル QM/MM 分子動力学法による

## 水中アラニンペプチドの計算

(東大院農) ○城野亮太, 渡邊佑輔, 清水謙多郎, 寺田透

【序】 生体分子は水中に存在するので、水分子が構造や機能に及ぼす効果を研究することは重要である。分子動力学法では水を陽に配置するモデルがもっとも正確な計算結果を与えると考えられる。しかし、ほとんどの古典力場パラメータを用いたシミュレーションでは、系はあらかじめ決められたパラメータによって記述されるので水分子からの応答を正しく表現できない可能性がある。一方で *ab initio* MO 法は生体分子の電子と環境との間の相互作用を考慮している。したがって *ab initio* MO 法に基づいた *ab initio* 分子動力学法を用いた計算を行うことで、溶媒効果を明らかにし、古典力場パラメータを評価する指標を打ち立てることができると考えられる。

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た、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ているが[1]、本研究ではより計算効率の良いシミュレーションを実行するために、水分子を古典力学で近似したマルチカノニカル QM/MM 分子動力学法を用いてアラニンジペプチドの計算を行った。

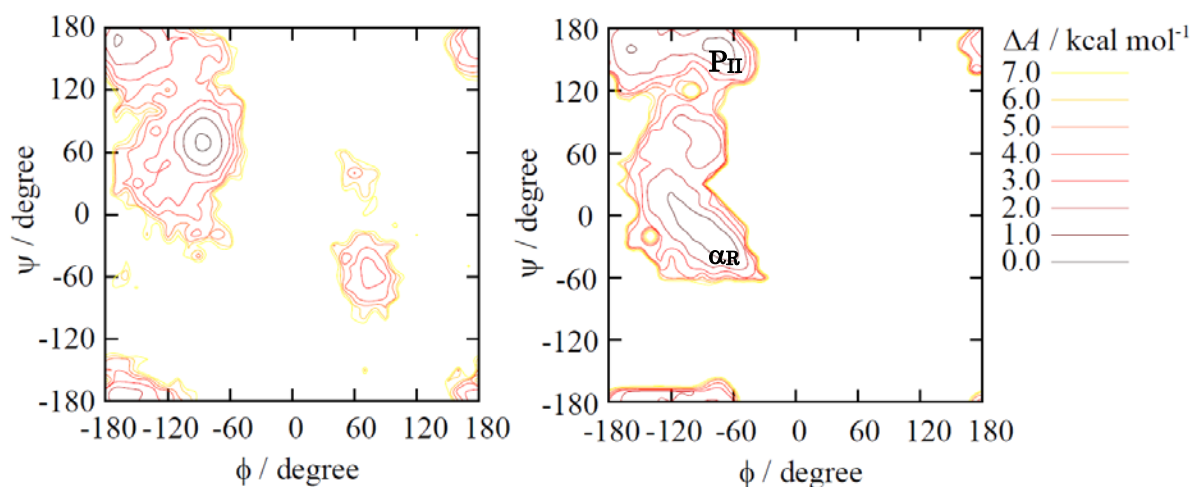
本討論会では、1 ns にわたるシミュレーションから得られた自由エネルギー・水との相互作用および得られた構造の安定性について報告する。

【方法】 本系の全エネルギーは GAUSSIAN03 の ONIOM 法により以下の式のように表される。溶媒には TIP3P モデルを用い、溶質であるアラニンジペプチドについては 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ハミルトニアンに含めて Self-Consistent に解き、van der Waals 力は古典項に含めた[2]。

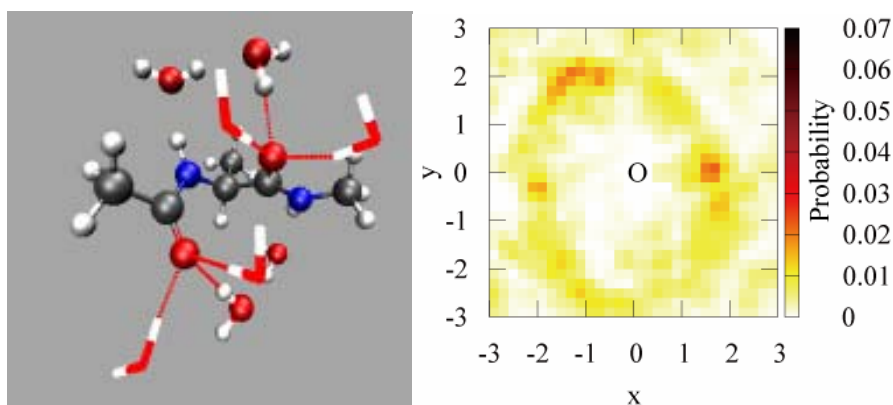
$$E_{tot} = \left\langle \Psi \left| \hat{H}_{solute} - \sum_{i,N} \frac{q_N}{r_{iN}} + \sum_{J,N} \frac{Z_J q_N}{r_{JN}} \right| \Psi \right\rangle + \sum_{J,N} \left( \frac{A_{J,N}}{r_{JN}^{12}} - \frac{B_{J,N}}{r_{JN}^6} \right) + \sum_{solvent} \left( \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6} + \frac{qq}{r}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

ここでbraket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。溶質を中心とする十分な量のTIP3Pモデルを球状に配置し、300 Kにおける系の密度 0.988 g/cm<sup>3</sup>を再現するように水の発散を避ける拘束を掛けた。

【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(左図)での安定な構造から水中(右図)での安定構造への変化が再現された。特に、水中では  $P_{II}$  構造と  $\alpha_R$  構造が安定であった。



下図左はシミュレーションから得られた安定構造  $P_{II}$  のスナップショットである。この構造は従来から提案されているように二つの水分子(CPKモデル)がアラニンジペプチドのペプチド基を架橋することによって安定化しているように見える[3]。その一方で、ペプチド基酸素の周りには水素結合(赤線)によって接続された水分子が 3 つ程ずつあることがわかった。水の分布をアラニル基酸素を原点とするカルボニル基CO軸に垂直な面に射影したものを下図右に示す。3 つ程の水分子が円形状に分布しており、これらがペプチド基の分極を引き起こしていると考えられる。



【参考文献】

- [1] R.Jono, K.Shimizu and T.Terada. *Chem.Phys.Lett.* 432 (2006) 306.
- [2] T.Vreven *et al.* *J.Chem.Theor.Comput.* 2 (2006) 815.
- [3] W.Han *et al.* *J.Phys.Chem.B.* 102 (1998) 2587.