

Generalized Born 誘電体モデルを用いた QM/MM 計算

(京大院理) ○井上 雄介, 林 重彦

【序】生体内における酵素反応の多くは水中で起こり、その溶媒効果は酵素活性に重大な影響を及ぼす。したがって、酵素反応を計算化学的な手法によって理解しようとするれば、活性部位に対するタンパク質の影響だけでなく、溶媒の影響をも組み込んだ電子状態計算を実行する必要がある。基質とタンパク質の間の相互作用を記述するための手法として、QM/MM 法が広く用いられている。しかし、QM/MM 法によって溶媒効果まで記述しようとするれば、膨大な数の水分子の配置をシミュレーションによって決定することになり、その計算コストも膨大なものになってしまう。この問題を克服するため、本研究では誘電体モデルの一つである Generalized Born(GB) モデルを採用した。GB モデルはその計算コストの低さから、分子動力学シミュレーションなどで広く用いられている手法である。我々は QM/MM 法と GB モデルを組み合わせて行う手法を開発した。この手法によって、溶媒効果を取り込んだ酵素反応の解析を実行することが可能となる。

GB 法では、溶媒の水を連続的な誘電体として扱い、溶質分子が真空中から誘電体中に移動した際に生じる静電場のエネルギー変化から、溶媒との相互作用エネルギーを見積もる。そのエネルギー (GB エネルギー) は、

$$V^{\text{GB}} = -\frac{1}{2} \sum_{i,j} \left(1 - \frac{e^{-\kappa f_{ij}^{\text{GB}}}}{\epsilon_w} \right) \frac{q_i q_j}{f_{ij}^{\text{GB}}(r_{ij})} \quad (1)$$

と表される。ただし ϵ_w は水の誘電率、 κ は Debye 距離の逆数で、

$$f_{ij}^{\text{GB}}(r_{ij}) = \left[r_{ij}^2 + \alpha_i \alpha_j \exp \left(-\frac{r_{ij}^2}{4\alpha_i \alpha_j} \right) \right]^{1/2} \quad (2)$$

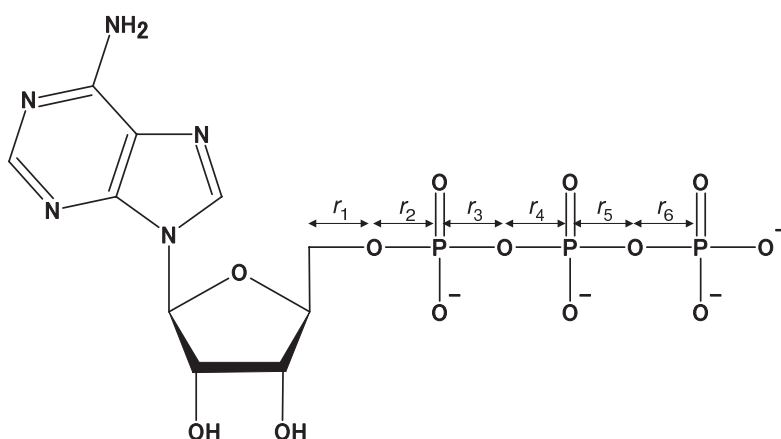
は原子 i 、 j の間の距離 r_{ij} と、各々の原子の有効 Born 半径 α_i 、 α_j によって決まる関数である。 V^{GB} を QM/MM Hamiltonian に加えることによって、Hartree Fock Roothaan(HFR) 方程式および Kohn Sham(KS) 方程式を導出した。その際、QM 原子の電荷 q_i は Restricted ElectroStatic Potential(ESP) の方法を用いて決定した。それによって得られた Fock 行列の、 V^{GB} の変分から生じる部分は次のようになる。

$$F_{\mu\nu}^{\text{GB}} = - \sum_{a \in \text{QM}} (q_a^0)_{\mu\nu} \left[\sum_{b \in \text{QM}} \left(1 - \frac{e^{-\kappa f_{ab}^{\text{GB}}}}{\epsilon_w} \right) \frac{q_b(\mathbf{d})}{f_{ab}^{\text{GB}}(r_{ab})} + \sum_{p \in \text{MM}} \left(1 - \frac{e^{-\kappa f_{ap}^{\text{GB}}}}{\epsilon_w} \right) \frac{q_p}{f_{ap}^{\text{GB}}(r_{ap})} \right] \quad (3)$$

ここで \mathbf{d} は密度行列、 $(q_a^0)_{\mu\nu}$ は原子 a の RESP 電荷を変分した際に現れる行列である。従来の QM/MM 法では、RESP で求めた電荷は MM 原子との相互作用の項の中にしか現れないため、Fock 行列中に RESP 電荷を含む項は存在しない。そのため、SCF 計算の際に RESP 電荷を更新する必要はない。しかし、GB 法では RESP 電荷同士の積となっている項が存在

するために、Fock 行列中に RESP 電荷を含む項が現れる。従って HFR または KS 方程式を解く際、毎回の iteration で RESP 電荷を更新しなければならない。一方、構造最適化の際に必要なエネルギー勾配の計算においては、分子軌道の規格直交条件を用いて分子軌道の微分を消去することができ、解析的にエネルギー勾配を計算することが可能である。

【結果と考察】今回開発した手法を ATP 一分子から成る系に適用し、電子状態計算および構造最適化を行った。糖と塩基の部分を MM 領域として、リン酸の部分を QM 領域として扱った。GB 誘電体を含まないものと含むものとで得られた構造を比較すると、下の図で $r_i (i = 1, 2, 3, 4, 5, 6)$ で示した結合距離が大きく異なることが分かった。



まず、GB 誘電体を含まない計算では、 $r_1 = 1.41 \text{ \AA}$ 、 $r_2 = 1.73 \text{ \AA}$ 、 $r_3 = 1.61 \text{ \AA}$ 、 $r_4 = 1.82 \text{ \AA}$ 、 $r_5 = 1.59 \text{ \AA}$ 、 $r_6 = 1.88 \text{ \AA}$ 、GB 誘電体を含む計算では、 $r_1 = 1.45 \text{ \AA}$ 、 $r_2 = 1.63 \text{ \AA}$ 、 $r_3 = 1.67 \text{ \AA}$ 、 $r_4 = 1.68 \text{ \AA}$ 、 $r_5 = 1.64 \text{ \AA}$ 、 $r_6 = 1.75 \text{ \AA}$ となった。この結果から、GB 誘電体を導入することによって、末端に近い結合である r_2 、 r_4 、 r_6 は短くなり、末端から遠い結合である r_1 、 r_3 、 r_5 は長くなる傾向があることが分かった。これは、水溶媒中ではより分極した構造が安定になることと、立体的な要因により、リン酸部分の共鳴構造において、末端に近いリン-酸素間の結合が二重結合であるようなものの寄与が大きくなるためであると考えられる。

【謝辞】本研究は京都大学グローバル COE プログラム「物質科学の新基盤構築と次世代育成国際拠点」の助成により推進されました。ここに感謝の意を表します。