

## 線形応答理論に基づいた 酵素の誘電効果の見積もり

(京大院・理\*)○喜田龍一\*, 林重彦\*, 加藤重樹\*

溶媒和や、膜、酵素など生体環境における溶質の安定化効果のなかで、静電効果は最も主要な寄与をなす。その効果の見積もりは、溶媒や酵素など環境のモデル化を行う際の縮約・粗視化のレベルに応じて様々な定式化が存在する。中でも最もマクロスコピックな記述は、誘電率をパラメータとして用いる誘電体モデルである。このモデルは、環境を連続誘電体で近似的に表し、溶媒和を誘電率に応じた誘電体の分極によって記述する方法であり、溶質の作る静電場と誘電体の分極との間に線形応答関係を仮定し、その溶媒和自由エネルギーは以下の式であらわされる。

$$\Delta E_{\text{sol}} = -\frac{1}{2} \mathbf{Q}^T \cdot \mathbf{D}(\epsilon, \mathbf{r}_{\text{cav}}) \cdot \mathbf{Q}$$

ここで、 $\mathbf{D}$  は溶質の電荷  $\mathbf{Q}$  と、それによって誘起される誘電体の分極がつくるポテンシャルとの間の応答行列であり、誘電率  $\epsilon$  と cavity 半径  $\mathbf{r}_{\text{cav}}$  によって計算される。一方、MD シミュレーションと線形応答関係の仮定によって求められるマクロスコピックな溶媒和自由エネルギー(線形応答自由エネルギー)は、溶質原子にかかる静電ポテンシャルの分散行列  $\sigma$  とリファレンスとなる電荷からのずれである  $\Delta \mathbf{Q}$  を用いて、以下の式であらわされる。

$$\Delta E_{\text{sol}} = -\frac{\beta}{2} \Delta \mathbf{Q}^T \cdot \boldsymbol{\sigma} \cdot \Delta \mathbf{Q}$$

$$\sigma_{ij} = \langle \Delta V_i \Delta V_j \rangle$$

これら二つの式から、マクロスコピックな記述である MD 溶媒和を与える  $\sigma$  を再現するよう誘電体モデルのパラメータをフィットすることで、マクロスコピックに誘電率を決定することができる。

酵素による基質の束縛効果を記述することは、通常誘電体モデルでは難しい。なぜなら、酵素は不均一系であり、誘電率も空間座標に依存する関数となるため、唯一の誘電率というものを定義できないためである。そのため、何らかの方法で不均一性を取り込んだ誘電率の定義が必要となる。そこで、まず  $\sigma$  を対角化し、原子サイトにかかる静電ポテンシャルの揺らぎを、静電ポテンシャルの基準振動空間における揺らぎに変換する。

$$\boldsymbol{\sigma} \mathbf{V}_i^{\text{nm}} = \sigma_i^{\text{nm}} \mathbf{V}_i^{\text{nm}}$$

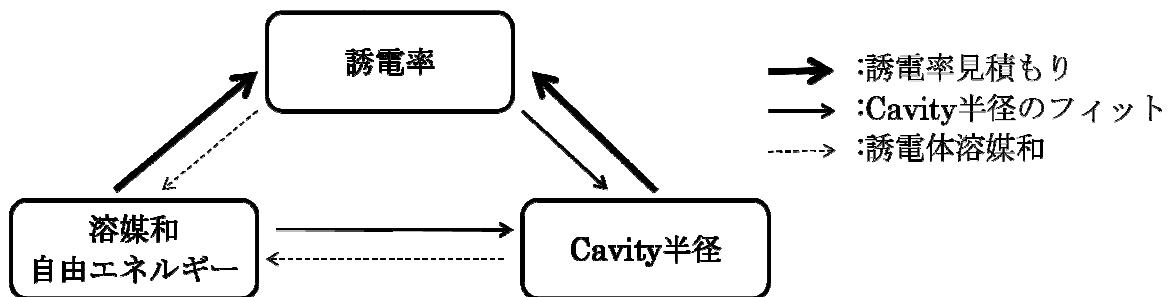
上で述べた定式化に基づけば、この基準振動ベクトル  $\mathbf{V}_i^{\text{nm}}$  を用いて基準振動空間に変換し

た誘電体の応答行列  $D$  の対角要素  $D_{ii}$  を、 $\sigma_i^{\text{nm}}$  にフィットするのであるが、その際、不均一性を取り込んだ表現として、個々の対角要素を計算するのに異なる誘電率を用いることが可能である。

$$\sigma_i^{\text{nm}} = D_{ii}(\epsilon_i, \mathbf{r}_{\text{cav}})$$

これを基準振動誘電率として定義し、環境の揺らぎから溶媒和の大きさと系の不均一性の効果とを記述することができる。

具体的には、まず水による溶媒和が均一に誘電率  $\epsilon = 80$  であると仮定し、水中での MD シミュレーションによって計算された  $\sigma^{\text{nm}}$  を再現するよう cavity 半径  $\mathbf{r}_{\text{cav}}$  をパラメータフィットする。なお、誘電体モデルには Polarizable Continuum Model を用いる。得られた cavity 半径を用いて、今度は酵素中の MD シミュレーションによって得られる  $\sigma^{\text{nm}}$  を再現するよう基準振動誘電率をフィットする。これによって、酵素中の静電安定化を表すマイクロスコピックな誘電率を見積もることができる。



また、酵素中の静電効果は、誘電分極による効果だけでなく、酵素を構成する電荷の不均一性によって生まれる permanent charge distribution による permanent potential の効果が非常に大きい。この効果は、電荷と静電ポテンシャルの線形応答関係式から近似的に見積もることができる。

$$V_j^0 = \beta \sum_j \sigma_{ij} Q_j^{\text{ref}} + V_i^{\text{ref}}$$

ここで、 $Q_j^{\text{ref}}, V_i^{\text{ref}}$  は MD シミュレーションをする際に使用した参照電荷および、その際にかかった平均静電ポテンシャルである。これによって、酵素が基質を束縛・安定化する効果をこれら二つのコンポーネントに分けて分析することができる。

### 【謝辞】

本研究は文部科学省の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」(No.B-024)より助成を受けました。この場を借りてお礼申し上げます。