

生体分子の自由エネルギー計算におけるMMとQMの相関について

(東大・生研)

○恒川直樹、佐藤文俊

大規模並列計算時代における *ab initio* 自由エネルギー計算の新手法の研究および開発を行っている。正確な自由エネルギー予測は生体分子シミュレーションの主たる目標と位置づけられている。この課題を達成する分子シミュレーションは2つの条件を満たさなければならない。1つは正確なエネルギーモデルであり、もう1つは十分なコンフィグレーションのサンプリングである。正確な自由エネルギー計算を達成するために *ab initio* 分子動力学法(MD)を選択することは正攻法と言える。しかしながら、現実的な限られた計算時間内において、生体分子の MD シミュレーションは2つの条件を満たすことは極めて困難である。それは、時間に沿った多くのコンフィグレーションに対する分子軌道(MO)計算を逐次計算しなければならないという単純な理由からである。

今日、タンパク質のような生体分子に対する MO 計算は可能となった¹。また、経験的な分子力場を用いた長時間古典 MD も実行されるようになった。この状況を踏まえた私たちの戦略は次のようである。まず、MD のような逐次計算をエネルギー計算とコンフィグレーション生成とに分割する。古典 MD によってコンフィグレーションは生成する。そして、それぞれのコンフィグレーションに対しての MO 計算を個々に実行する。最後に、それぞれの MO 計算で得られたエネルギーから熱力学的統計処理²を行い *ab initio* 自由エネルギーを見積もる、という流れである。

この簡明な戦略は原理的には正しいが、古典の経験的な力場と *ab initio* な力場の2つのハミルトニアンが大きく異なるがゆえに、実際の計算においてサンプリングされた多くのコンフィグレーションが無駄になるという問題が推測される。よって、この問題を避けるような手法の開発とその有効性を検証することは非常に重要と考えられる。この手法では系の自由度が大きく影響を与えることが分かっている³。自由度の違いによる見積もりの精度の違いを明らかにするため、3種類のサンプリングを行った。1つはタンパク質

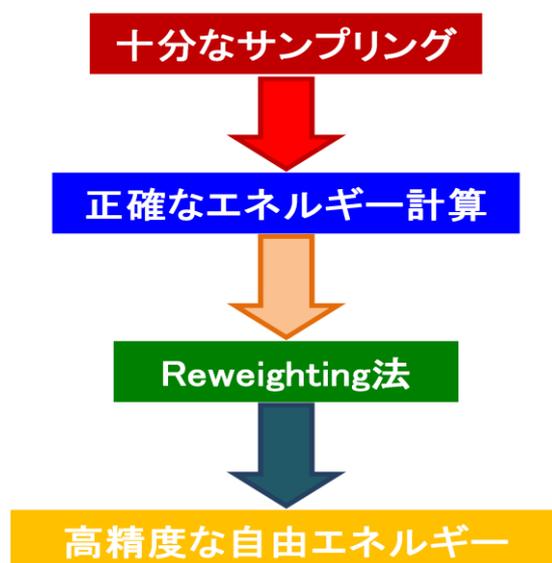


図1: 高精度な自由エネルギーへの戦略

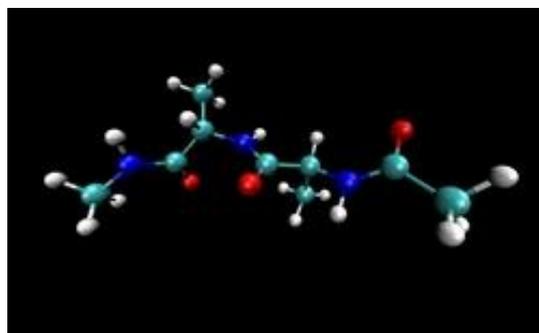


図2: アラニンペプチド鎖(Ace - Ala - Ala - Nme)の構造。全体で32原子あり、水素が関わる結合数は17個で、全結合数は31個ある。

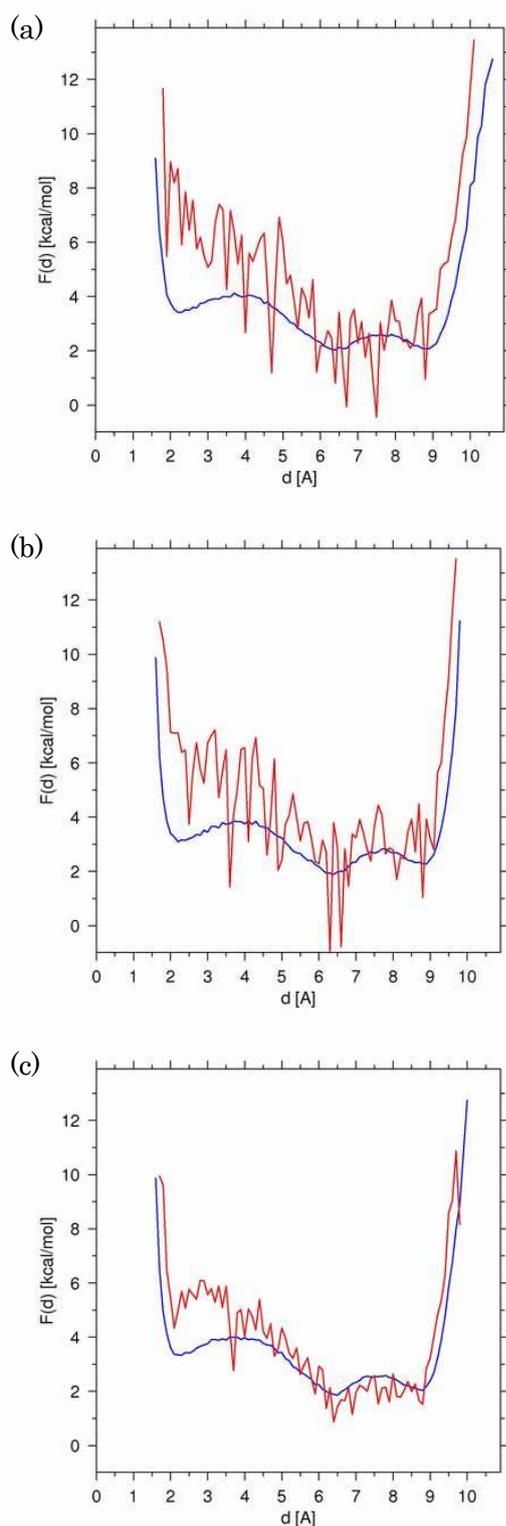


図3: アラニンペプチド鎖の末端間距離(d)に対する自由エネルギー(F)の変化。青線はMDシミュレーションから直接見積もった結果であり、赤線は当手法による結果である。3つのプロットの違いはサンプリングにおける自由度の違いである。(a)は拘束条件がない場合で、(b)は水素原子に関わる結合長を固定した場合であり、(c)は全結合長を固定した場合である。

分子の MD で一般に行われる拘束条件がないシミュレーションで、2 つ目は水素原子が関わる結合長を固定したシミュレーションである。そして3つ目は全結合長を固定したシミュレーションである。検証対象として真空中のアラニンペプチド鎖(Ace-Ala-Ala-Nme)を選択した(図2)。どのサンプリングにおいても AMBER03 の力場を用いて、それぞれ 100ns の 700K の温度一定の MD を実行し、100,000 コンフィグレーションを獲得した。これらのコンフィグレーションに対して HF/6-31G*レベルの MO 計算を実行した。そして、得られたエネルギーから再重法²を用いて *ab initio* 自由エネルギーを見積もった。

図3はアラニンペプチド鎖の末端間距離に対する自由エネルギー変化を示す。それぞれの青線は従来通りの古典 MD から直接見積もられた結果であり、赤線は当手法によって見積もられた結果である。推測通りに、多くのコンフィグレーションが無駄になってしまうため、当手法による自由エネルギーの見積もりは大きな誤差が目立つ。しかし、古典と *ab initio* の自由エネルギーの見積もりに有効な違いがあることも確認できる。さらに、自由度を減らすことにより、当手法の誤差が小さくなり、改善されていることも確認できた。

本方法による正確な自由エネルギーの見積もりには、*ab initio*(QM)と古典(MM)との構造エネルギー相関の特徴解析が重要である。実用的なシミュレーションに向けて、これらの解析を進めている。詳細な結果は当日報告する予定である。

[1] T. Inaba, et. al., *Chem. Phys. Lett.*, **434** 331 (2007)

[2] S. Kumar, et. al., *J. Comput. Chem.*, **13** 1011 (1992)

[3] 第3回分子科学討論会 2009 4P130