

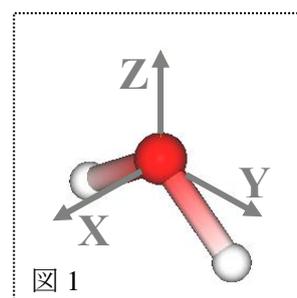
## 4P105

### Direct ab initio MO-MC 法による水分子間相互作用自由エネルギーの可視化

(広島大院理<sup>1</sup>、広島大 QuLiS<sup>2</sup>) ○吉田智喜<sup>1</sup>、相田美砂子<sup>1,2</sup>

【序】分子認識の研究において、相互作用部位の予測(タンパク質に対する薬剤、DNA に対するタンパク質など)を行うことは重要なことである。一方、温度があり、同程度の相互作用エネルギーを持つ配置が数多く存在するような相互作用系の分子認識を理解するためには、ただ一つの配置についての相互作用エネルギーを知るだけではなく、多くの配置について統計平均を取り、相互作用の自由エネルギーを知る必要がある。そこで我々は、相互作用自由エネルギー( $\Delta A$ )ランドスケープを計算することで、直感的かつ定量的な分子認識の理解、相互作用部位の予測方法の確立を目指し研究を進めている[1]。分子 A と分子 B の相互作用について、 $\Delta A$  ランドスケープを計算する場合、分子 A に固定した直交座標系において、マップや等値面として可視化する。得られた $\Delta A$  ランドスケープは、分子 A のまわりの分子 B の存在確率分布と系の安定性を同時に表すものとなる。相互作用の自由エネルギー変化を計算するため、ほかの相互作用系との比較も定量的に行うことが可能である。これまでは分子力場を用いて $\Delta A$  ランドスケープの計算を行っていた[1]が、本発表では二面角の回転の自由度の無い水分子二量体の系(相対的な並進と回転の自由度のみ、水は剛体)について、ab initio MO 法(HF/STO-3G、HF/3-21G、HF/6-31G\* レベル)によるエネルギー計算を利用した $\Delta A$  ランドスケープの計算を行った。分子力場計算(TIP3P)による $\Delta A$  との比較を行うことにより、分子力場計算の計算結果の検証を行う。

【計算方法】構造のサンプリングにはモンテカルロ(MC)法を利用する。MC 法のルーチンを量子化学計算プログラムパッケージ(HONDO)に組み込み、MC の 1 step ごとに ab initio MO 法によるエネルギー計算を行う(direct ab initio MO-MC)。水二量体(水分子 A と水分子 B の間の相互作用)の系の $\Delta A$  ランドスケープを計算する場合について説明する。NVT 一定の MC であり、 $T=300\text{ K}$ とする。水分子 A と B の構造には TIP3P の構造パラメータを用い、剛体として取り扱う。水分子 A はシミュレーションの間空間に固定し、座標系を図 1 のように取る。水分子 B の並進、O 原子を中心とした任意軸周りの回転を行うことで配置を更新(最大変位幅はそれぞれ  $1.0\text{ \AA}$ 、 $10^\circ$ )し、これを MC の 1 step とする。 $10^7$  steps の MO-MC を行う。サンプリングを効率的に行うために、水分子 B の O 原子について周期的境界条件を課す( $-5.0 \leq X \leq 5.0$ 、 $-5.0 \leq Y \leq 5.0$ 、 $-5.0 \leq Z \leq 5.0$ 、 $\text{\AA}$  単位)。このシミュレーション領域を一辺の長さ  $0.5\text{ \AA}$  の立方体セルに分割する。水分子 B の O 原子が  $i$  番目のセルに出現した回数  $N_i$  をカウントする。最大出現数のセルが  $N_{\max}$  回であるとして、 $A_i = -RT \ln(N_i / N_{\max})$  として、最大出現数のセルを基準とした  $i$  番目のセルの自由エネルギー  $A_i$  が得られる。次に、overlapping distribution 法[2]を用いて、最大出現数をもつ 1 つのセルに水分子 B の O 原子の運動が限られている場合(相互作用系: 1)と、同領域で水分子間に相互作用が無いとした場合(参照系: 0)との間の自由エネルギー差 $\Delta A(0 \rightarrow 1)$ を計算する。相互作用系と参照系のそれぞれについて独立に  $10^7$  steps の MO-MC シミュレーションを行い $\Delta A(0 \rightarrow 1)$ を計算する。 $i$  番目のセルの相互作用自由エネルギーは、 $\Delta A_i = \Delta A(0 \rightarrow 1) + A_i$  として得られる。 $\Delta A_i$  を  $\Delta A$  マップ、 $\Delta A$  等値面として可視化する。



【結果】 $\Delta A$  ランドスケープは、水分子 A のまわりにおける水分子 B の O 原子( $O_B$ )分布と系の安定性を表す。水分子 A の H 原子( $H_A$ )側と O 原子( $O_A$ )側に、 $O_B$  の存在確率が高い領域( $\Delta A$  の値が低い領域)が存在する(図 2.  $\Delta A$  等値面と  $\Delta A$  マップ)。  $H_A$  側の分布は、 $H_A$  と直接相互作用する  $O_B$  に由来し、 $O_A$  側の分布は、 $O_A$  と相互作用する水分子 B の H 原子を介した  $O_B$  に由来する分布である。TIP3P と ab initio MO(HF/STO-3G, HF/6-31G\*)では、 $O_A$  側の分布に違いがある。TIP3P では、ほぼ等方的であり水素結合の方向依存性を表せていないことを示している。図 2 には、各セルにおける最小相互作用エネルギー( $\Delta E_{\min}$ )マップも示す。 $\Delta E_{\min}$  マップでは、四面体頂点方向の 4 つの極小点の値は等しいが、 $\Delta A$  マップでは  $O_A$  側の値が、 $H_A$  側よりも絶対値が小さい。  $O_A$  側では、安定な配置が  $H_A$  側に比べて少ないためである。さらに、 $O_A$  側の 2 つの極小による分布が重なることで、 $C_{2v}$  軸上に新たな極小点が生じている。すなわち、温度のある水二量体の構造は、構造最適化から予測される四面体構造とは異なっている。また、TIP3P の  $\Delta A$  マップでは、 $\Delta E_{\min}$  マップにある  $O_A$  側の 2 つの極小が無くなり、 $C_{2v}$  上の 1 つの極小のみとなっている。これは、TIP3P の水二量体( $T = 300K$ )では、四面体型の構造を取っていないことを意味する。分子力場計算(TIP3P)で温度のある水分子の 3 次元ネットワークを取り扱うには注意が必要である。

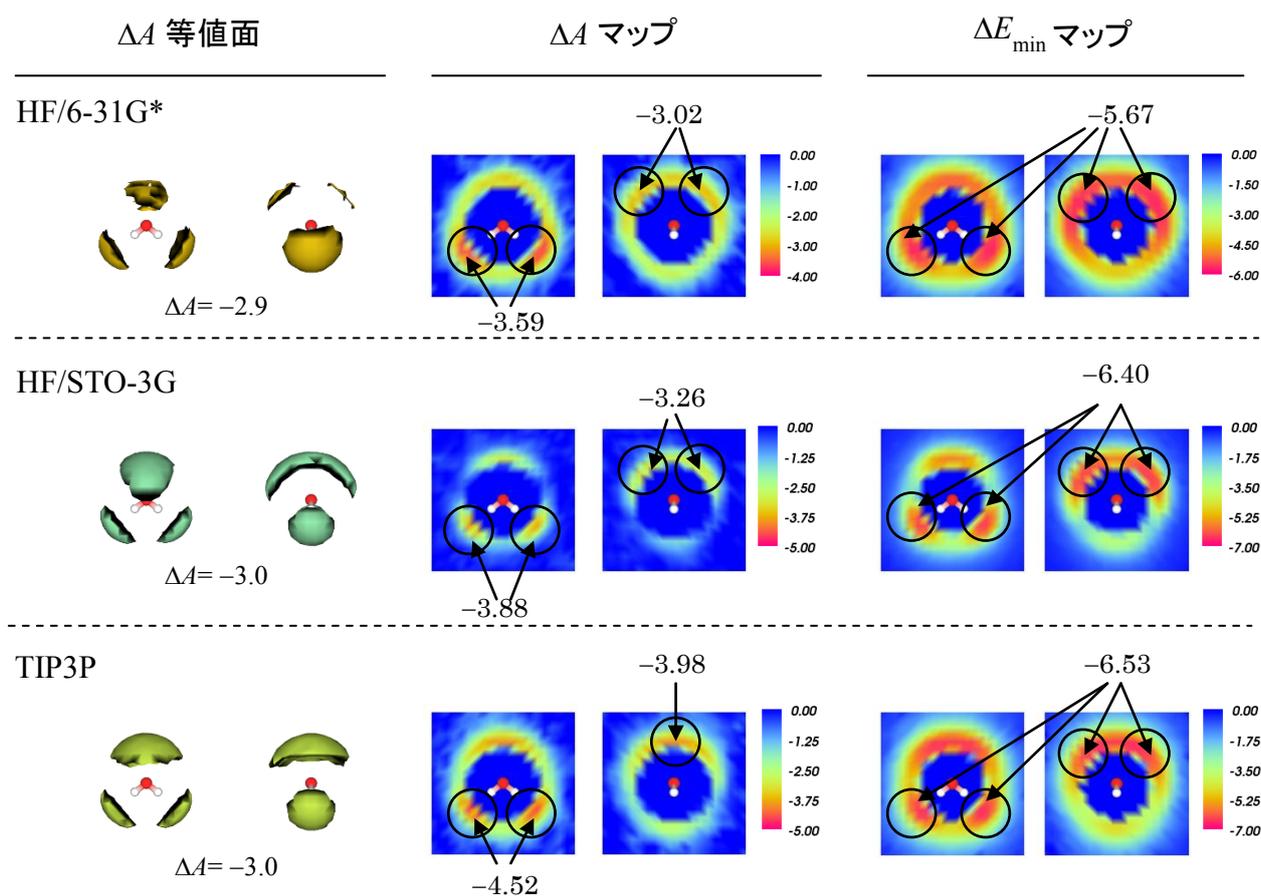


図 2.  $\Delta A$  等値面、 $\Delta A$  マップおよび、 $\Delta E_{\min}$  マップ(視点: X 軸および Y 軸方向、極小点近傍を黒丸で表す、エネルギーの単位は kcal/mol)

【文献】

- [1] T. Yoshida, T. Nishimura, M. Aida, F. Pichierri, M. M. Gromiha, A. Sarai, *Biopolymers*, **61**, 84 (2002).  
 [2] C. H. Bennett, *J. Comp. Phys.* **22**, 245 (1976).