

## 力の定数行列に基づく分子力場パラメータの決定と 鉄-ポルフィリン錯体への応用

(茨城大・理) ○吉村 誠慶, 森 聖治

### 背景

分子力学(Molecular Mechanics: MM)法と分子動力学(Molecular Dynamics: MD)シミュレーションはタンパク質などの大きな系の解析をするための強力なツールである。MM 計算で用いられる結合伸縮、結合変角のポテンシャルエネルギー関数は次のように表される。

$$E_{bonds} = \sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2 \quad E_{angles} = \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2$$

$r, \theta$  はそれぞれ結合距離、結合角を表し、 $r_{eq}, \theta_{eq}$  はそれぞれ平衡距離、平衡角を表し、 $K_r, K_\theta$  はそれぞれ結合伸縮、結合変角の定数を表している。

MM 計算を精度よく行うためには、これらの力の定数をうまく見積もることが重要である。

AMBER にはタンパク質、RNA、DNA などの多くの生体分子パラメータが用意され広く使われている。ヘムのパラメータも用意されているが、このパラメータは不完全でいくつか修正しないと使うことが出来ない。また、AMBER では 5 配位のヘムパラメータは存在するが、6 配位のヘムを計算する場合、5 配位のヘムパラメータにいくつかパラメータを補って 6 配位にするのが一般的である。この不足するパラメータは量子化学計算によって決められたり、大きな力の定数を割り当てて原子間距離、結合角を固定したりして補うという方法が取られている。

### 目的と方法

今回の研究では AMBER ライブラリに含まれるヘムのパラメータを全く用いずに、ポルフィリンをモデル分子として、全てのヘムパラメータを DFT 法によって決定することを目的としている。また、AMBER ライブラリの中に含まれているヘムパラメータは 5 配位の鉄ヘム錯体(図 1)だけであるが、6 配位鉄ヘム錯体のパラメータの決定も同時に試みた。

力の定数は、Seminario の方法<sup>1</sup> を使って決定する。Seminario の方法では式(1)のようにして任意の二原子 A, B 間の力の定数を求める。

量子化学計算から得られる力の定数行列  $[k_{AB}]$  を対角化し、そのときに算出される固有値  $\lambda_i$  と固有ベクトル  $\hat{v}_{AB}^i$  ( $i = 1, 2, 3$ )、さらに A 原子から B 原子に向かう単位ベクトル  $\hat{u}^{AB}$  を使うことによって、力の定数を求める。例えば、伸縮振動の力の定数は、次式によって与えられる。

$$\overrightarrow{\delta F_A} = -[k_{AB}] \overrightarrow{\delta r_B}$$

$$\begin{bmatrix} \delta F_{Ax} \\ \delta F_{Ay} \\ \delta F_{Az} \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial x_A \partial x_B} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_A \partial y_B} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_A \partial z_B} \\ \frac{\partial^2 E}{\partial y_A \partial x_B} & \frac{\partial^2 E}{\partial y_A \partial y_B} & \frac{\partial^2 E}{\partial y_A \partial z_B} \\ \frac{\partial^2 E}{\partial z_A \partial x_B} & \frac{\partial^2 E}{\partial z_A \partial y_B} & \frac{\partial^2 E}{\partial z_A \partial z_B} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \delta x_B \\ \delta y_B \\ \delta z_B \end{bmatrix} \quad (1)$$

$\delta r_B$ : 原子 B の変位  $k_{AB}$ : 力の定数行列  $\delta F_A$ : 原子 A に働く力

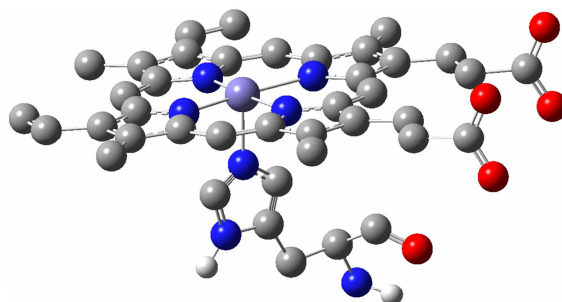


図 1. AMBER ライブラリ中にある 5 配位ヘムの部分構造

$$k_{AB} = \sum_{i=1}^3 \lambda_i^{AB} |\hat{u}^{AB} \cdot \hat{v}_i^{AB}|$$

この方法では、力の定数行列を対角化した時に、固有値と固有ベクトルが虚数になる場合があるが、この場合原子間の相互作用はないものとして扱う。

## 結果

計算方法は、ポルフィリンの構造最適化、力の定数行列の決定に B3LYP 汎関数、基底関数は鉄原子に対しては TZVP、その他の原子に対しては 6-31G(d)を用いた。また、ポルフィリン環上の原子は図 2 のようにタイプ分けし、結合伸縮、結合変角の力の定数は同じ結合様式についての平均値をとった。

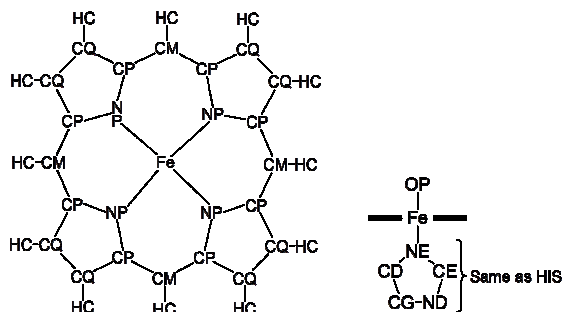


図 2. 原子タイプ

表 1. (Fe<sup>III</sup>(Por)(Im)), (Fe<sup>IV</sup>O(Por)(Im))と AMBER ライブラリに含まれるヘムの力の定数

| 結合様式  | 力の定数の平均値(kcal/mol Å <sup>2</sup> ) |                               |            |
|-------|------------------------------------|-------------------------------|------------|
|       | (Fe <sup>III</sup> (Por)(Im))      | (Fe <sup>IV</sup> O(Por)(Im)) | AMBER(図 1) |
| Fe-NP | -                                  | 59.64                         | 50.00      |
| Fe-OP | -                                  | 423.24                        | -          |
| Fe-NE | 92.83                              | 8.67                          | 60.00      |
| NP-CP | 287.00                             | 324.84                        | 316.00     |
| CP-CQ | 296.66                             | 213.65                        | 273.00     |
| CP-CM | 393.80                             | 311.99                        | 391.00     |
| CQ-CQ | 493.07                             | 496.70                        | 418.00     |

表 1 に 3 つのモデルの力の定数を示した。モデル(Fe<sup>III</sup>(Por)(Im))では、Fe-NP 結合の固有値と固有ベクトル成分が虚数になったので力の定数を計算できない。

それぞれの力の定数を比較すると、結合様式が同じ場合はどれも似た値になることがわかった。ただし、2 つのモデル(Fe<sup>III</sup>(Por)(Im))、(Fe<sup>IV</sup>O(Por)(Im))では、同じ方法を用いたのにもかかわらず力の定数に違いがある。このことは 5 配位鉄ヘム錯体のパラメータをもとに 6 配位鉄ヘム錯体のパラメータを作ることへの問題提起となるだろう。

Seminario の方法を使うことによって、我々は非常に簡単に力の定数を得ることが出来た。一部の力の定数が算出されないという問題は残るが、Seminario の方法は MM、MD 計算で不足しているパラメータを補う方法の一つとして考えることが出来るだろう。

<sup>i</sup>J. M. Seminario, *Int. J. Quant. Chem. Symp.*, **1996**, *30*, 1271 -1277.