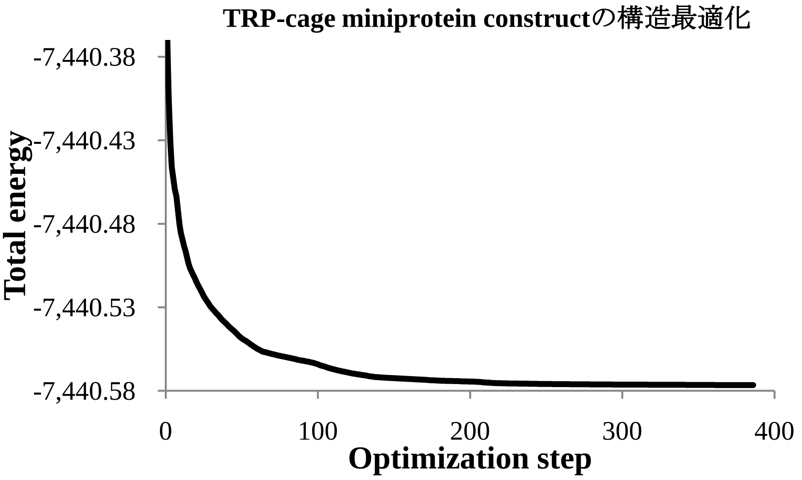
2P095

溶媒効果を考慮したフラグメント分子軌道法の開発とその応用

(京大院薬 [1],AIST[2]) ○永田武史 [1,2]、Dmitri G. Fedorov[2], 北浦和夫 [1,2]

[序] これまで、顕に溶媒を考慮する手法である effective fragment potential(EFP)法[1]、もしくは連続誘電体モデルで考慮するpolarizable continuum model(PCM)法[2]と巨大溶質分子を扱う fragment molecular orbital(FMO)法[3]の混成法を開発してきた[4,5]。水溶液中の peptide の構造についての研究では EFP 法による顕な溶媒の考慮が双性イオンタイプの構造の計算に対しては極めて重要だと分かった[6]。しかし、双性イオンの構造が中性タイプに対して安定であるためには、bulk の水溶媒の考慮が必要で、FMO/EFP 法[4]で周期境界条件を用いるか、PCM でそれを表現するかが必要であった。本研究は後者を採用した。つまり、多階層溶媒和 FMO 法である FMO/EFP/PCM 法を開発した。そのための前段階として、新しい FMO/EFP 法、FMO/PCM 法を開発した。まず、FMO/PCM 法は apparent surface charge (ASC)の決め方により、様々なレベルが存在する[5]。本研究では比較的高精度かつ低コストな新しい FMO/PCM‹1›法を開発した。さらに、FMO/PCM‹1›法のアイデアを FMO/EFP 法の分極の寄与に対して適用することで、new FMO/EFP 法を開発した。その精度は従来の FMO/EFP 法のものと同等で、多階層溶媒和理論への親和性がより高い。最近、FMO エネルギー勾配は厳密に計算できるようになったので[7]、これらの理論に対しても、MP2 レベルでの解析微分の定式化と実装をした。そして、それらの新しい手法を組み合わせて、FMO/EFP/PCM 法を開発した。FMO/EFP/PCM 法の特長は、すべての層で分極の効果が考慮されることである。また、EFP の水が緩衝となることで、精度が悪くなる溶質と PCM 溶媒の直接の相互作用を緩和し、protein-ligand 相互作用解析の要である pair interaction energy (PIE)解析がより精密に行える。

[計算] FMO/PCM‹1›法を用い Trp-cage miniprotein construct (PDB ID: 1L2Y)の構造最適化を RHF/6-31G(d)+empirical dispersion[8]レベルで行った。なお、cavitation, dispersion, repulsion free energy の計算のために、Li らが開発した smooth potential energy surface を実現する FIXPVA 法を用いた[9]。右図のようにスムーズにエネルギーは収束し、安定構造は構造最適化の初期構造である 1L2Y の第一構造との重なり RMSD=0.4136Å で一致し、PDB の NMR 構造を高精度で再現した。



次に、FMO/PCM‹1›法と new FMO/EFP 法を組み合わせた、FMO/EFP/PCM 法を開発し、HIV 阻害剤としての可能性を持つタンパク質、Griffithsin 複合体(PDB ID: 3LL2)に適用した。リガンドである糖鎖と直接相互作用するアミノ酸残基を Active 領域、糖鎖から 8Å までを Buffer 領域、それより遠くの領域を Far 領域と定義し、protein-ligand 間の PIE を計算した。Active 領域の PIE の合計値は FMO/EFP/PCM の考慮により、収束した。特筆すべきは 4Å の EFP 水の層と 8Å の水の層で、FMO/EFP/PCM 計算をしたところ、PIE はほぼ収束した。他の領域においても、4Å の EFP 水の層を考慮すればほぼ PIE は収束した。これは比較的 EFP の層を比較的薄くしても、高精度 PIE が得られることを示している。

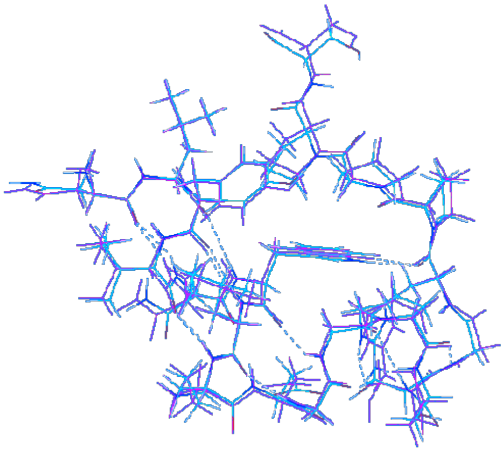


図: **1L2Y** 構造の重ね合わせ

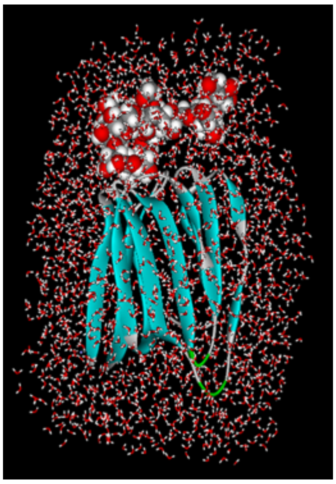


図: **Griffithsin** 複合体**+EFP** 水

Convergence of the pair interaction energies (kcal/mol) in the solvent							
				Configuration 1 of EFP waters			
	gas	PCM[1(2)]	PCM〈1〉	EFP4Å	EFP4Å PCM	EFP8Å	EFP8ÅPCM
Active	-301.2	-291.0	-289.8	-276.9	-282.3	-279.4	-283.4
Buffer	6.9	8.0	7.8	6.8	7.8	7.7	7.8
Far	2.7	0.5	0.3	-2.7	-1.0	-1.8	-0.7

REFERENCES

[1]. P. N. Day et al., J. Chem. Phys., **105** 1968 (1996).

[2]. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Chem. Rev., **105** 2999 (2005).

[3]. D. G. Fedorov, K. Kitaura, J. Phys. Chem. A, **111** 6904 (2007).

[4]. T. Nagata et al., J. Chem. Phys., **131** 024101 (2009); **134** 034110 (2011).

[5]. D. G. Fedorov et al., J. Comput. Chem., **27** 976 (2006); H. Li et al., J. Comput. Chem. **31** 778 (2010).

[6]. C. M. Aikens and M. S. Gordon, J. Am. Chem. Soc. **128** (39), 12835 (2006).

[7]. T. Nagata et al., J. Chem. Phys., **134** 124115 (2011); **135** 44110 (2011).

[8]. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and H. Krieg, J. Chem. Phys., **132** 154104 (2010).

[9]. P. Su and H. Li., J. Chem. Phys. **130**, 074109 (2009).