

## Poisson-Boltzmann 方程式に基づいた連続溶媒モデルの FMO 法への実装と応用計算

(東大生産研<sup>1</sup>, 国立衛生研<sup>2</sup>, 立教大理<sup>3</sup>, 神戸大院シス情<sup>4</sup>)

○沖山 佳生<sup>1</sup>, 中野 達也<sup>1,2</sup>, 望月 祐志<sup>1,3</sup>, 田中 成典<sup>4</sup>

【序論】フラグメント分子軌道法 (FMO 法)[1] を用いて、これまで様々なタンパク質などの大規模生体分子系の計算が行われて来た [2]。一方、気相中における計算例が多く、水溶液中などの外場を含む計算例はまだ少ない。特に、タンパク質の立体構造情報に基づく薬剤設計 (Structure Based Drug Design: SBDD) においては、周囲を溶媒に取り囲まれた生理条件化での第一原理計算による評価が重要となる。近年の計算機環境の向上に伴い様々な大規模計算が可能となる一方で、対象分子の周囲に露に水分子を配置させた精密な計算では、計算対象自体の規模が増大すると同時に、統計量を得るための十分なアンサンブル計算が必要となる。そこで、Polarizable Continuum Model (PCM) 法を初めとする誘電体モデルによって簡便に溶媒効果を取り込む方法論が用いられており、Fedorov らによる FMO 法との連携も進められている [3]。特に Poisson-Boltzmann (PB) 方程式を用いた溶媒モデルではイオンによる効果を Boltzmann 分布に基づいて取り込むことができるため、より生理条件に近いモデル化が可能である。こうした背景のもと、渡邊らは FMO 計算プログラム ABINIT-MP(X)[4,5] と PB 方程式解法プログラム DelPhi[6] とを組み合わせ、タンパク質計算への溶媒効果の取り込みを行った [7]。ただ、そのスクリプトベースによる計算スキーム (図 1(A)) では、ファイル入出力によるデータ受け渡しが必要となるため、扱いが煩雑で移植性にも困難を伴う。そこで今回、FMO 法に基づく静電ポテンシャル (ESP) フィッティング計算モジュールを開発し、ESP 電荷計算機能 (図 1(A) の CPF2DEN と RESP/AMBER の機能に相当) の ABINIT-MP(X) への内蔵化とともに、溶媒効果を取り込むための計算モジュールの整備を行った (図 1(B))。また、実タンパク質系を用いた実証計算も行った。

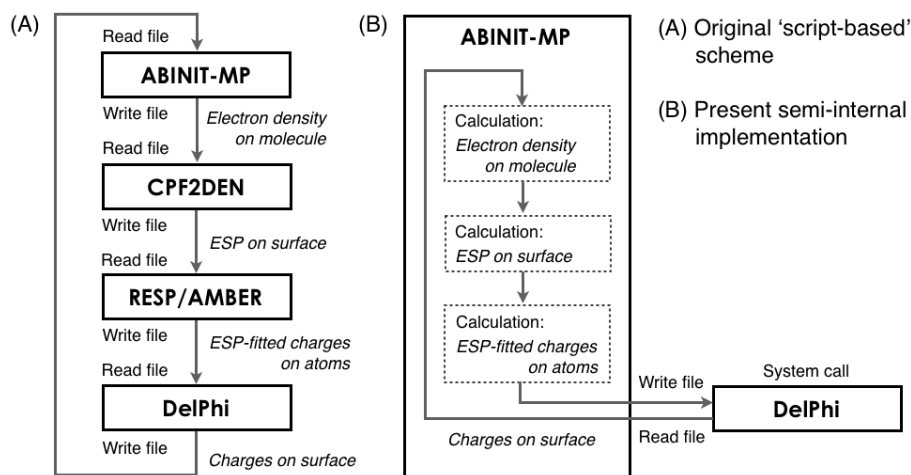


図 1: 溶媒効果を取り込むための実装

【方法】 Tanner らの定式化 [8] では、溶媒和エネルギーにおける静電的な寄与が

$$\Delta G^{\text{es}} = \langle \psi^{\text{s}} | H^0 | \psi^{\text{s}} \rangle - \langle \psi^{\text{g}} | H^0 | \psi^{\text{g}} \rangle + \frac{1}{2} [\langle \psi^{\text{s}} | H' | \psi^{\text{s}} \rangle + H''] \quad (1)$$

で与えられる ( $H^0$ : 気相の Hamiltonian,  $H'$ : 表面電荷に対する一電子 Hamiltonian,  $H''$ : 表面電荷と原子核間の Coulomb 相互作用,  $\psi^{\text{g}}$ : 気相での溶質波動関数,  $\psi^{\text{s}}$ : 液相での溶質波動関数)。溶媒による溶質の波動関数への影響は、溶質分子の周囲に置かれた表面電荷で再現され、またその分子表面における ESP を決定する PB 方程式への溶質からの寄与は、原子上に置かれた ESP 電荷で与えられるため、この溶質電荷と表面電荷の間で自己無撞着となるように反復計算を行う。

【結果と考察】 ここでは  $\alpha$ -helix 型の (Ala)<sub>5</sub> を用いたフラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) と電荷分布に関する計算例を紹介する。計算レベルは HF/6-31G\* であり、溶媒の分極率を 80.0、溶質の分極率を 1.0 として溶媒の影響を見積もった。フラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) を調べると、溶媒効果によって数 kcal/mol の変化が見られ、特に距離の離れたフラグメント間 (1 と 5) ではその静電相互作用が緩和された (表 1)。また、フラグメントごとの電荷分布の変化からは、C 末端 (フラグメント 5) から N 末端 (フラグメント 1) へ分極する描像が得られた (表 2)。その他の計算例並びに詳細は当日ポスターセッションで報告する。

表 1: (Ala)<sub>5</sub> における IFIE の溶媒の有無による変化

フラグメントペア			IFIE [kcal/mol]		
番号 (形式電荷 [e])	距離 [Å]		溶媒なし	溶媒あり	$\Delta$
1 (+1) 3 (0)	3.3		5.9	11.1	5.3
1 (+1) 4 (0)	3.2		5.9	9.9	4.0
1 (+1) 5 (-1)	4.2		-31.3	-26.1	5.2
2 (0) 4 (0)	2.2		-1.8	-4.2	-2.4
2 (0) 5 (-1)	2.1		0.0	-3.0	-3.0
3 (0) 5 (-1)	2.7		8.1	14.5	6.4

表 2: (Ala)<sub>5</sub> における電荷分布の溶媒の有無による変化

フラグメント 番号	Mulliken[e]			Merz-Kollman[e]		
	溶媒なし	溶媒あり	$\Delta$	溶媒なし	溶媒あり	$\Delta$
1	0.852	0.978	0.126	0.879	0.994	0.115
2	0.099	0.106	0.008	-0.022	0.015	0.037
3	0.025	0.013	-0.011	0.018	0.022	0.004
4	-0.068	-0.059	0.009	-0.092	-0.044	0.049
5	-0.907	-1.039	-0.131	-0.782	-0.987	-0.205

【謝辞】 本研究は東大生産研 RISS プロジェクトの支援のもとで行われている。

【参考文献】 [1] K. Kitaura, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **312** (1999) 319. [2] D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Phys. Chem. A* **111** (2007) 6904. [3] D. G. Fedorov *et al.*, *J. Comp. Chem.*, **27** (2006) 976. [4] T. Nakano, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **351** (2002) 475. [5] Y. Mochizuki, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **457** (2008) 396. [6] W. Rocchia, *et al.*, *J. Phys. Chem. B* **105** (2001) 6507. [7] H. Watanabe, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **500** (2010) 116. [8] D. J. Tannor *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **116** (1994) 11875.