

## QM/MM 法と溶液論による ATP モデル分子の 加水分解反応の自由エネルギー解析

(東北大院理) 高橋 英明\*, 近江 惇、森田 明弘

Free energy analysis of ATP hydrolysis by QM/MM method  
combined with a theory of solutions

(Graduate School of Science, Tohoku University) H. Takahashi, A. Omi, A. Morita

**1. はじめに** ATP(Adenosine Triphosphate)の加水分解の自由エネルギーを解析することは、ATPのエネルギーがタンパク質内でどのように力学エネルギーに変換されるかを知る上で重要である。ATP分子は、状況に応じて様々な電荷状態を取るにも関わらず、水溶液中で加水分解される際に放出される自由エネルギーは、その価数によらずほぼ一定であることが知られている[1]。

ATPの加水分解反応は、その重要性にも関わらず分子理論に基づく自由エネルギー解析は過去にほとんど行われていない。我々は、これまでに、ハイブリッド型の第一原理分子動力学シミュレーション(QM/MM法)とエネルギー分布関数を基本変数とする溶液論(エネルギー表示の理論)[2]を結合することによって、効率良く、且つ正確に溶液内の化学反応の自由エネルギー変化を計算する方法(QM/MM-ER法)を開発した[3]。本研究では、ATPのモデル分子である1価および3価のピロリン酸 ( $\text{H}_3\text{P}_2\text{O}_7^-$ ,  $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ )について、それらの加水分解の自由エネルギー変化 $\Delta G_{\text{hyd}}$ をQM/MM-ER法によって解析する。

これらの反応においては、ピロリン酸やその解離生成物において余剰電子が水分子の運動にตอบสนองして著しく揺らぐと予想される。従って、溶媒和自由エネルギーの計算において、溶質—溶媒間の多体の相互作用(QM系の電子密度の揺らぎ)を考慮する必要がある。我々は、最近、QM系の電子密度が揺らぐことによる寄与 $\delta\mu$ をエネルギー表示の枠組みで厳密に計算する方法を開発したので[4]、この方法をピロリン酸の電子分極に関わる自由エネルギーの評価に対して適用する。

**2. 方法論** QM/MM-ER法による自由エネルギー計算では、全溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ を以下のように、2体的な相互作用による寄与 $\Delta\mu_{\text{tb}}$ と多体的な寄与 $\Delta\mu_{\text{mb}}$ に分解する。すなわち、

$$\Delta\mu = \Delta\mu_{\text{tb}} + \Delta\mu_{\text{mb}} \quad (1)$$

式(1)において、 $\Delta\mu_{\text{tb}}$ は電子密度がある分布 $\bar{n}$ に固定されているQM系の溶質の溶媒和自由エネルギーであり、通常のエネギー表示の理論[2]が適用可能である。また、 $\Delta\mu_{\text{mb}}$ はQM系の溶質の電子密度が溶液中で $\bar{n}$ の周りに揺らぐことによる自由エネルギー変化である。我々が最近、開発した方法[4]では、 $\Delta\mu_{\text{mb}}$ の計算において、エネルギー座標 $\eta$ をQM-MM系全体の分極エネルギー

$$\eta = E_{\text{dist}} + \left[ E_{\text{QM/MM}}(n, \mathbf{X}) - E_{\text{QM/MM}}(\bar{n}, \mathbf{X}) \right] \quad (2)$$

にとり、溶液系と参照系において $\eta$ の分布関数 $Q(\eta)$ および $Q_0(\eta)$ をそれぞれ構築する。式(2)において $n$ は $\mathbf{X}$ に依存する溶質の電子密度であり、 $E_{\text{dist}}$ は溶液中のQM系の溶質のエネルギーである。すると多体の寄与 $\Delta\mu_{\text{mb}}$ は、厳密に

$$\Delta\mu_{\text{mb}} = \int d\eta W(\eta) \left[ k_B T \log \left( \frac{Q(\eta)}{Q_0(\eta)} \right) + \eta \right] \quad (3)$$

と計算されることが示される。式(3)において $W(\eta)$ は規格化された適当な重み関数である。

### 3. 計算の詳細 1価のピロリン酸の加水分解反応は、



であり、反応物および生成物の溶媒和自由エネルギーを上記のQM/MM-ER法によって計算した。QM系の電子状態は実空間グリッドを基底とするKohn-ShamのDFTにより決定した。ただし、交換相関エネルギーはBLYP汎関数を用いて評価した。立方体のQMの実空間セルにおいて、 $x, y,$  及び  $z$  軸方向にいずれも70個のグリッドを配置し、グリッド幅は0.152 Åとした。MM系として扱う水の溶媒はSPC/Eモデルの水分子で構成した。1価、および3価のピロリン酸について、それぞれ、494個、3994個の水分子を使用した。MDセルの外部に存在する水分子からのクーロン相互作用による自由エネルギーはBorn項によって計算した。溶媒配置のアンサンブルは分子動力学(MD)シミュレーションによって生成し、MDの時間ステップは1 fsとした。溶液の熱力学的条件は300 K, 1.0 g/cm<sup>3</sup>に設定した。

**4. 結果と考察** 1価のピロリン酸  $\text{H}_3\text{P}_2\text{O}_7^-$  の多体相互作用に起因する溶媒和自由エネルギー  $\Delta\mu_{\text{mb}}$  について、式(2)のエネルギー座標  $\eta$  の分布関数  $Q(\eta)$ ,  $Q_0(\eta)$  及び  $W(\eta)$  を図1に示した。ただし、式(2)の固定された電子密度  $\bar{n}$  は単に気相中の密度  $n_0$  とした。図1によれば参照系と溶液系の分布は乖離しているものの十分な重なりを持つ。式(3)の右辺の角括弧の中身は原理的には  $\eta$  の値によらない  $\Delta\mu_{\text{mb}}$  の値を持つ関数であり、これを  $R(\eta)$  として図1中にプロットした。図によれば、 $R(\eta)$  は  $Q(\eta)$  と  $Q_0(\eta)$  が有為な重なりを持つ範囲において良好に一定性を実現していることが分かる。結果として溶質の電子分極に伴う自由エネルギーは  $\Delta\mu_{\text{mb}} = -13.1$  kcal/mol と計算される。また、通常の方法で計算される2体的な寄与  $\Delta\mu_{\text{tb}}$  は  $-54.9$  kcal/mol である。こうして計算された各溶質の溶媒和自由エネルギーを表1にまとめた。式(5)の気相中の反応エネルギーは  $+22.5$  kcal/mol であり、大きく吸熱的であるが、各溶質の溶媒和自由エネルギーについて2体相互作用の寄与のみを考慮すると、自由エネルギー変化  $\Delta G_{\text{hyd}}$  は  $-2.3$  kcal/mol へと発熱に転ずる。これは、主として生成物においてイオン半径が減少したことによるイオン種の  $\Delta\mu$  の減少と、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  が  $\text{H}_2\text{O}$  に比べて  $\Delta\mu$  が小さいことに起因する。さらに、多体相互作用の寄与を考慮すると、 $\Delta G_{\text{hyd}}$  は  $-6.7$  kcal/mol まで減少する。実験値は  $-7.5$  kcal/mol であり、本計算が高い精度で溶媒和自由エネルギーを計算できていることが示された。3価のピロリン酸の計算は現在実行中であり、結果は当日、発表する。

**参考文献** [1] P. George, et al. *Biochim Biophys. Acta*, **223**, 1 (1970). [2] N. Matubayasi, et al. *J. Chem. Phys.* **113**, 6070 (2000). [3] H. Takahashi, N. Matubayasi et al. *J. Chem. Phys.* **121**, 3989 (2004). [4] H. Takahashi, et al. *J. Chem. Phys.* **136**, 214503 (2012).

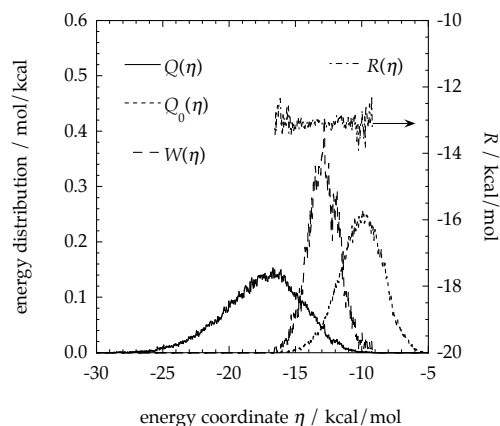


図1 1価のピロリン酸のエネルギー分布関数

表1 1価のピロリン酸の加水分解反応の反応物および生成物の溶媒和自由エネルギーとその分解項 (単位: kcal/mol)

Species	$\Delta\mu_{\text{tb}}$	$\Delta\mu_{\text{mb}}$	$\Delta\mu_{\text{Born}}$	$\Delta\mu$
$\text{H}_3\text{P}_2\text{O}_7^-$	-40.0	-13.1	-14.9	-68.0
$\text{H}_2\text{O}$	-4.0	-3.3	-	-7.3
$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	-50.0	-11.3	-14.9	-76.2
$\text{H}_3\text{PO}_4$	-18.9	-9.4	-	-28.3