

QM/MM-ER 法による ATP モデル分子の 加水分解自由エネルギーの計算

(東北大院・理) ○三木 雄詩、高橋 英明*、森田 明弘

Free energy analyses for ATP hydrolysis using quantum mechanical
/molecular mechanical simulations combined with a theory of solutions.

(Graduate School of Science, Tohoku University) ○Y. Miki, H. Takahashi*, A. Morita

【序】 ATP(Adenosine Triphosphate)の加水分解は生体内における最も重要な反応の1つであるが、その分子論は未だに確立されていない。ATP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は最大で4つの余剰電荷を持ち、水溶液中ではこれらの余剰電子が著しく揺らぐと考えられる。

本研究では、溶質分子を量子力学的に扱い、溶媒分子を分子動力的に扱うハイブリッド型のシミュレーション(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]を結合させたQM/MM-ER法[3]を用いることで、効率良く正確に自由エネルギー変化を計算する。最近、我々は、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[4]。本研究ではこの手法を用いて、ATPのモデル分子として0、-1、-2及び-3価のピロリン酸の加水分解自由エネルギー変化を計算する。

【方法論】 溶液における反応の自由エネルギー変化 ΔG は、反応物と生成物の溶媒和自由エネルギーの差で表される。

$$\Delta G = \Delta\mu_{\text{product}} - \Delta\mu_{\text{reactant}} \quad (1)$$

但し、ここでは溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ の基準を原子、電子が独立に存在する状態に取る。QM/MM-ER法による自由エネルギー計算では $\Delta\mu$ を二体的な相互作用による寄与 $\Delta\bar{\mu}$ と多体的な相互作用による寄与 $\delta\mu$ に分解する。すなわち、

$$\Delta\mu = \Delta\bar{\mu} + \delta\mu \quad (2)$$

但し、式(2)において $\delta\mu$ は電子状態のエネルギーを含む。 $\Delta\bar{\mu}$ 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。一方、 $\delta\mu$ は固定された電子密度 \bar{n} から電子密度が揺らぐことによる溶媒和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、 $\delta\mu$ の計算において、エネルギー座標 η を溶質の電子密度が分極することによる系全体のエネルギー変化にとり、溶液系と参照系において η の分布関数 $Q(\eta)$ および $Q_0(\eta)$ を構築することで、 $\delta\mu$ は厳密に

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

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

【計算の詳細】 反応物及び生成物の溶媒和自由エネルギーを上記のQM/MM-ER法により加水分解自由エネルギー変化 ΔG を計算した。QM系の電子状態計算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 を用いて計算した。立方体の QM の実空間セルにおいて、 x 、 y 及び z 軸方向いずれも 90 個のグリッドを配置し、グリッド幅は 0.152 Å とした。固定された電子密度 \bar{n} として、0 価、-1 価のピロリン酸及び生成物のリン酸については気相中の電子密度を、-2 価及び-3 価のピロリン酸については溶液中における平均の電子密度を採用した。溶媒は SPC/E モデルの水分子で構成し、0 価及び-1 価では 494 個、-2 価及び-3 価では 3994 個の水分子を使用した。時間刻みは 1fs とし、溶液の熱力学的条件は 300K、1.0g/cm³ とした。MM 系の力場として OPLS-AA を使用した。但し、-2 価及び-3 価のピロリン酸については原子のサイズパラメータを別途最適化した。

【結果と考察】 0 価のピロリン酸の電子の揺らぎによる寄与 $\delta\mu$ について、式(3)中の $Q(\eta)$ 、 $Q_0(\eta)$ 及び $W(\eta)$ を図 1 に示した。式(3)における右辺の角括弧の中身は原理的には η の値によらない $\delta\mu$ の値を持つ関数である。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。こうして得られたピロリン酸の加水分解自由エネルギーを表 1 にまとめた。反応の前後について、式(2)中の

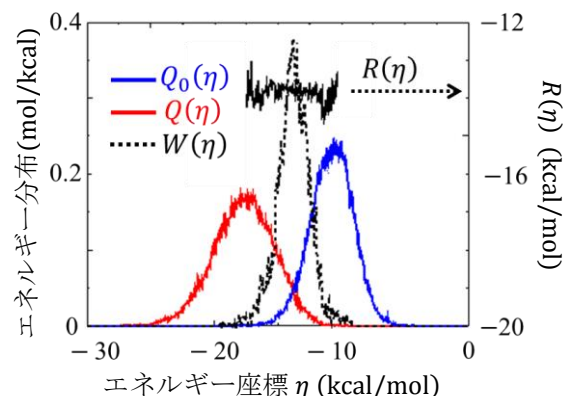


図 1. ピロリン酸(0 価)のエネルギー分布関数

の二体的な相互作用による寄与 $\Delta\bar{\mu}$ の差 $\Delta\Delta\bar{\mu}$ を計算すると、-2 価のピロリン酸の反応では+70.1 kcal/mol、-3 価のピロリン酸の反応では+124.7 kcal/mol と計算された。これは、固定された電子密度を持つ溶質の水和の自由エネルギー変化は反応の前後において大きく吸熱的であることを意味する。一方、反応の前後において多体的な相互作用による寄与 $\delta\mu$ の差 $\Delta\delta\mu$ を考慮すると、-2 価のピロリン酸の反応では-80.1 kcal/mol、-3 価のピロリン酸の反応では-130.8 kcal/mol と計算された。このように、大きな正の値を持つ水和の自由エネルギー変化と大きな負の値を持つ電子状態の自由エネルギー変化との間で相殺が起こり、結果として加水分解自由エネルギー変化 ΔG は、-2 価のピロリン酸については-11.6 kcal/mol、-3 価のピロリン酸の反応では-6.1kcal/mol となった。それぞれの計算結果は以前に計算された-1 価のピロリン酸[4]と同様、実験値を再現することに成功しており、本手法が溶液系における自由エネルギーを計算するのに十分な精度を持つことが示された。

【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, et al. *J. Chem. Phys.* **121**,39890 (2004). [4] H. Takahashi, et al. *J. Chem. Phys.* **136**, 214503 (2012).

Reaction	ΔG	ΔG (expt) ^[1]
$\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{H}_3\text{PO}_4$	-10.1	-9.5
$\text{H}_3\text{P}_2\text{O}_7^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_3\text{PO}_4 + \text{H}_2\text{PO}_4^-$	-6.7[4]	-7.5
$\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{2-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{H}_2\text{PO}_4^-$	-11.6	-7.7
$\text{HP}_2\text{O}_7^{3-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{HPO}_4^{2-}$	-6.1	-7.1

表 1. ピロリン酸の加水分解反応とその反応前後の自由エネルギー変化(kcal/mol)