

レプリカ交換分子動力学法と非調和振動状態計算による

ポリペプチドの構造解析

(理研・杉田理論分子科学¹, 東工大資源研²) ○大滝大樹¹, 八木清¹, 杉田有治¹,
石内俊一², 藤井正明²

Structure Analysis of Polypeptide with Replica-Exchange Molecular Dynamics
Method and Anharmonic Vibrational Structure Calculation
(RIKEN¹, Chemical Resources Lab., Tokyo Tech.²)

○Hiroki Otaki¹, Kiyoshi Yagi¹, Yuji Sugita¹, Shun-ichi Ishiuchi², Masaaki Fujii²

【序】

近年、実験技術の進歩により、蛋白質の一部を切り取ったポリペプチドを非破壊的に気化し、高分解能の振動スペクトルを取得することが可能になった。しかし、系の巨大化に伴いスペクトルは複雑化するため、100 原子に及ぶポリペプチドの構造を振動スペクトルから決定するには理論計算が必要不可欠である。従来、分子の構造決定は、量子化学計算により最安定構造の探索と調和近似に基づくスペクトル計算を行い、実験により得られたスペクトルと比較することで行われてきた。しかし、ポリペプチドは非常に柔らかい構造を持ち、膨大な数の準安定状態が存在するため、最安定構造の探索は容易ではない。さらに、非調和性の強い水素結合が分子内に多数存在し、調和近似に基づく振動スペクトルは信頼性が低い。

本研究では、広い構造空間を効率良く探索できるレプリカ交換分子動力学法と非調和性を考慮した振動状態計算を組み合わせることで、上記の問題を克服する。アドレナリン受容体の

末端部に相当する

5 残基ペプチド

Ser-Ile-Val-Ser-Phe-N

H₂ (SIVSF : 図 1)

の振動スペクトルを

計算し、実験で得ら

れた NH/OH 伸縮領

域のスペクトルと比

較することで構造決定を行った。

【方法】

まず、レプリカ交換分子動力学法を用いて構造探索を行った。この方法は、温度の異なる複数の系のコピー（レプリカ）の分子動力学計算を独立・並行的に実行し、適当な頻度で隣り合うレプリカ間の温度を交換することで、幅広い構造空間のサンプリングを可能とする。本研究では実験条件に合わせて真空中で計算を行った。ペプチドの力場は CHARMM36 を使用し、シミュレーションの温度領域は 300K-1300K として 12 個のレプリカを用意し、30,000 点

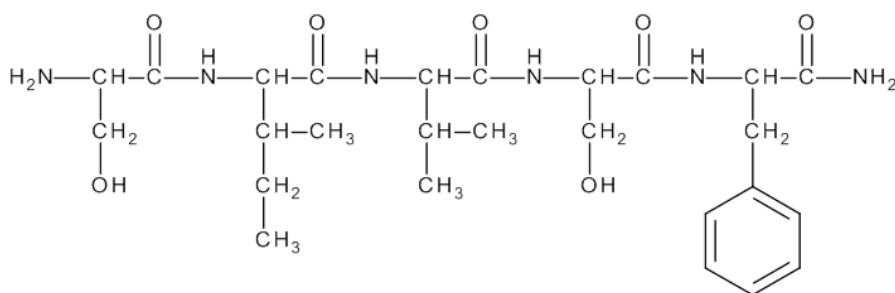


図 1 : Ser-Ile-Val-Ser-Phe-NH₂

のスナップショットを取得した。次に、得られたスナップショットに対してクラスタ解析を行い、約 150 個の候補構造を抽出した。得られた候補構造に対して量子化学計算による構造最適化を行い、その結果からエネルギーが低い構造を選びスペクトル計算を行った。

スペクトル計算は、近年、著者の一人により提案された最適化座標[1]を用いた。スペクトル計算の具体的な手順は以下の通りである。1) 量子化学計算により基準振動座標を計算、2) 基準振動座標に基づき 4 次のテイラー展開ポテンシャル(Quartic Force Field: QFF)を構築、3) NH/OH 伸縮およびそれらと結合の強い振動モードを計 80 個選び出す、4) 抽出した振動モードに対して最適化座標を得る、5) 非調和性が特に強い振動モードを判別し、その領域に対しグリッドポテンシャル[2]を構築、6) 振動擬縮退摂動法[3,4]を用いて、得られた非調和ポテンシャルに基づく振動状態計算を実行する。構造最適化、ポテンシャル生成のための量子化学計算には全て DFT の B3LYP 汎関数を用い、基底関数は N、O、N または O に結合している H に対して 6-31++G(d,p)、他は 6-31G(d,p)とした。

【結果】

量子化学計算により得られた最安定構造に対してスペクトル計算を行った。計算により得られたスペクトルと実験により得られたスペクトルとの比較を図 2 に示す。両者は良く一致しており、計算結果からスペクトルの帰属を行い、SIVSF の構造および水素結合の状態を図 3 のように決定できた。ポリペプチドのような柔らかく膨大な数の準安定構造を持つ系の構造予測に対して、レプリカ交換分子動力学法による効率的な配座サンプリングと最適化座標による非調和振動状態計算を組み合わせた本手法の有効性が示された。

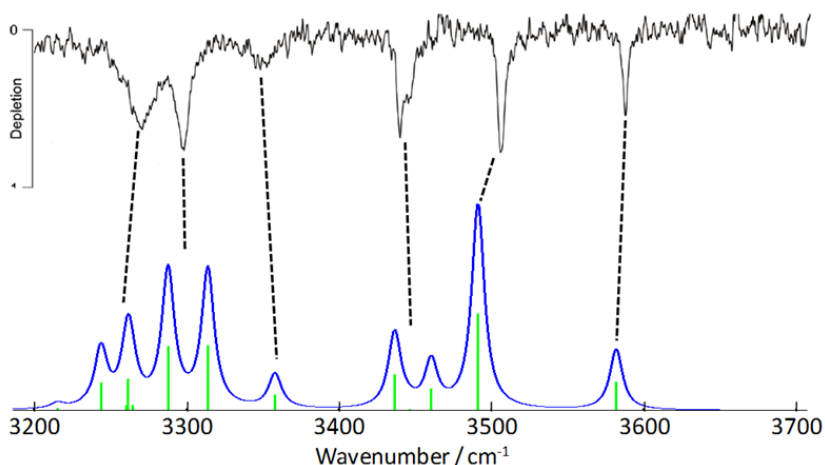


図 2：実験で得られたスペクトル（黒線）と計算により得られたスペクトル（青線）。

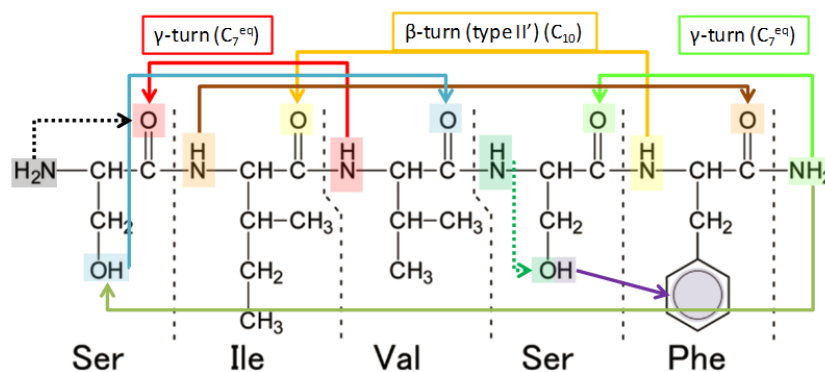


図 3：SIVSF の水素結合の構成。点線は弱い水素結合を表す。

【参考文献】

- [1] K. Yagi, M. Keçeli, and S. Hirata, *J. Chem. Phys.*, **137**, 204118 (2012)
- [2] K. Yagi, S. Hirata, and K. Hirao, *Theor. Chem. Acc.*, **118**, 681 (2007)
- [3] K. Yagi, S. Hirata, and K. Hirao, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10**, 1781 (2008)
- [4] K. Yagi, H. Otaki, *J. Chem. Phys.*, **140**, 084113 (2014); 分子科学討論会 2013、講演番号 3P114