

## 2P116

カノニカル分子軌道計算にもとづくタンパク質の RESP 電荷の研究

(東大院工\*、東大生研\*\*) ○金泰煥\*、平野敏行\*\*、佐藤文俊\*\*

### RESP charge for proteins based on the canonical molecular orbital calculation

(School of Engineering, the University of Tokyo\*,

Institute of Industrial Science, the University of Tokyo\*\*)

○Kim Taehwan\*, Hirano Toshiyuki\*\*, Sato Fumitoshi\*\*

#### 【序論】

RESP 電荷[1]は静電ポテンシャルから得られた形式電荷であり、その性質から分子力場や QM/MM 計算に広く用いられている。RESP 電荷の算出に必要な静電ポテンシャルは、一般的にカノニカル分子軌道計算結果が用いられる。ところが、タンパク質のような大きな分子の場合はカノニカル分子軌道計算が困難であるため、従来タンパク質の RESP 電荷は各アミノ酸 1 残基の RESP 電荷をパラメータ化し、それを繋ぎ合わせたもので代用する (以下では、古典力場 RESP 電荷と呼ぶ)。したがって、アミノ酸残基がタンパク質のどの場所にあっても、同じアミノ酸の種類であれば同じ電荷を持つ。こうした古典力場 RESP 電荷には、いくつかの問題点が考えられる。例えば、静電ポテンシャルは分子の構造や周囲の環境に強く影響されるにもかかわらず、規定により、同じアミノ酸残基であれば常に電荷が一定になる。また、電子密度は連続的に分布するにもかかわらず、運用上アミノ酸毎の電荷の総和を常に整数とするなどの制約を導入せざるを得ない。我々はインスリンのカノニカル分子軌道計算から求めた静電ポテンシャルと古典力場 RESP 電荷から算出した静電ポテンシャルを比較して明確な違いを確認した[2]。RESP 電荷の精度は、それを分子力場として用いる様々な MD シミュレーションや QM/MM 計算結果に大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではタンパク質のカノニカル分子軌道計算を基に本来の RESP 電荷 (以下では、経緯からカノニカル RESP 電荷とあえて呼ぶ) を算出することを目的とした。

#### 【アラニン 3 残基の静電ポテンシャル】

テストとして、アラニン 3 残基のカノニカル RESP 電荷を求め、古典力場 RESP 電荷(力場として ff03 を使用)と比較した(表 1)。それぞれのアミノ酸残基のカノニカル RESP 電荷の和は-0.915、-0.060、0.975 となり、整数でないことを確認した。次に、RESP 電荷を用いて算出した静電ポテンシャル  $\hat{V}_i$  の再現性を評価する RRMS (Relative Root Mean Square) 値(式 1)を求めた。

$$RRMS = \sqrt{\frac{\sum_i (V_i - \hat{V}_i)^2}{\sum_i V_i^2}} \dots (1)$$

RRMS 値が小さければカノニカル分子軌道計算から求めた静電ポテンシャル  $V_i$  をうまくフィッティングしたといえる。カノニカル RESP 電荷の RRMS が 0.030 であったことから、カノニカル RESP 電荷が古典力場 RESP 電荷より静電ポテンシャルの再現性が優れることが分かった。比較的小さいサイズといえるアラニン 3 残基でも静電ポテンシャルの計算に有意な差が確認されたため、数 100～1000 残基クラスのタンパク質に対しても、カノニカル RESP 電荷の算出が必要であると考えられる。

原子	カノニカル RESP電荷	古典力場 RESP電荷	原子	カノニカル RESP電荷	古典力場 RESP電荷
C1	0.961	0.664	H18	0.091	0.077
O2	-0.832	-0.747	H19	0.118	0.077
O3	-0.908	-0.747	N20	-0.608	-0.405
C4	0.036	-0.054	H21	0.345	0.294
H5	0.056	0.123	C22	0.745	0.677
C6	-0.053	-0.186	O23	-0.628	-0.593
H7	0.035	0.070	C24	0.119	0.114
H8	0.023	0.070	H25	0.094	0.067
H9	0.018	0.070	C26	-0.297	-0.204
N10	-0.405	-0.622	H27	0.105	0.063
H11	0.153	0.360	H28	0.078	0.063
C12	0.663	0.570	H29	0.131	0.063
O13	-0.642	-0.555	N30	-0.319	-0.589
C14	-0.053	-0.028	H31	0.324	0.446
H15	0.193	0.121	H32	0.333	0.446
C16	-0.230	-0.230	H33	0.291	0.446
H17	0.062	0.077	RRMS	0.030	0.182

表1. カノニカル分子軌道計算から求めたRESP電荷(カノニカル RESP電荷)および部分系のRESP電荷を繋ぎ合わせた RESP電荷(古典力場RESP電荷)および各RESP電荷のRRMS

### 【インスリンのカノニカル RESP 電荷】

本研究では、インスリン (51 残基、4,443 基底関数、PDB ID:1hls)を計算対象にした。インスリンのカノニカル分子軌道計算には QCLO 法[3]を採用した ProteinDF を用いた。QCLO 法では、タンパク質のフラグメントの QCLO を繋ぎ合わせることでより大きなフラグメントの高品位な初期値を作成し、段階的に伸長することによってタンパク質全体のカノニカル分子軌道計算を行う。カノニカル分子軌道計算結果から静電ポテンシャルを求め、Bayly らの方法[1]に基づきカノニカル RESP 電荷を求めた。インスリンのカノニカル分子軌道計算から求めた静電ポテンシャルと、Mulliken 電荷、古典力場 RESP 電荷、カノニカル RESP 電荷を用いて再現した静電ポテンシャルを比較し、前述の RRMS を用いて評価している。詳細ならびに結果は当日会場にて発表する。

### 【参考文献】

- [1] C.I.Bayly. et. al., J. Phys. Chem., 97 (1993) 10269
- [2] T.Inaba., et. al., J. Comput. Chem., 26 (2005) 987
- [3] H. Kashiwagi et. al., Mol. Phys., 1 (2003) 81