

## pH 条件に依存した分子シミュレーション手法の開発

(名大院・情報科学<sup>1</sup>, JST-CREST<sup>2</sup>, 京都大学・電池元素戦略ユニット<sup>3</sup>) 北村勇吉<sup>1,2</sup>, 長岡正隆<sup>1,2,3</sup>

### Development of molecular simulation method depending on the pH conditions

(Graduate School of Information Sciences, Nagoya Univ<sup>1</sup>, JST-CREST<sup>2</sup>, ESICB<sup>3</sup>)

Yukichi Kitamura<sup>1,2</sup>, Masataka Nagaoka<sup>1,2,3</sup>

#### 1. 序論

溶液中の pH は、温度や圧力などと同様に反応を制御するうえで重要な熱力学変数の 1 つである。多くの pH 依存特性は、溶液中の水素イオン濃度変化に伴う溶質分子のプロトン化状態の組成比変化によって解釈される[1-3]。しかしながら、(i) 一般的な条件下での水素イオン濃度は極めて低濃度 ( $\sim 10^{-7}$  [mol/L]) であること、(ii) それに伴う平衡状態の変化は溶質-溶媒間で (脱) プロトン化反応が多数回繰り返されることによって実現するプロセスであることから、一般的な分子シミュレーション手法を用いて、pH 依存物性を直接的に取り扱うことは困難である。我々は、pH 条件に依存した分子シミュレーションを実現するために、離散的なプロトン化状態遷移に基づいた定 pH 法の開発を行った。今回はモデル系としてグルタミン酸水溶液系を採用し、本手法の有効性について検証を行った。

#### 2. 計算方法の詳細

##### 2.1. 定 pH シミュレーションアルゴリズム

酸塩基平衡 ( $\text{HA} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-$ 、酸解離定数  $K_a$ ) における自由エネルギー変化、中性の溶質分子の濃度  $[\text{HA}]$  とそのイオン濃度  $[\text{A}^-]$  は次式のように関係づけられる[1]。

$$\Delta G = -k_B T \ln \left( \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \right) = (\ln 10) k_B T (\text{pH} - \text{p}K_a) \quad (1)$$

定 pH 法では、関係式 (1) を利用して、プロトン化状態  $\lambda$  (プロトン化状態では 0、脱プロトン化状態では 1) を pH および局所環境に応じて変化させることで、pH を考慮したアンサンブルを有効的に発生することができる[2,3]。二状態間を離散的に遷移させる場合には、微視的な詳細つり合い関係を満たす遷移確率 (式 (2)) に従って逐次的に  $\lambda$  を決定する[3]。

$$T(\mathbf{q}, \mathbf{p}, \lambda \rightarrow \mathbf{q}', \mathbf{p}', \lambda') = \min \left[ 1, e^{-\beta [\tilde{H}^*(\mathbf{q}', \mathbf{p}', \lambda') - \tilde{H}^*(\mathbf{q}, \mathbf{p}, \lambda)]} \right] = \min \left[ 1, e^{-\beta \Delta \tilde{H}^*} \right] \quad (2)$$

ここで、 $\tilde{H}^*$  は、 $\lambda$  および pH に依存するハミルトニアン

$$\tilde{H}^*(\mathbf{q}, \mathbf{p}, \lambda) = K(\mathbf{p}) + \lambda U_{\lambda=1}(\mathbf{q}) + (1-\lambda) U_{\lambda=0}(\mathbf{q}) + \lambda \left\{ (\ln 10) k_B T (\text{pH} - \text{p}K_a) - \Delta G^{\text{MM}} \right\} \quad (3)$$

である。また、 $\text{p}K_a$  および  $\Delta G^{\text{MM}}$  は経験的な定数項であり、実験値あるいは力場による値を求めておく。これらは、化学結合の切断にともなう量子力学的寄与 (分子内ポテンシャル変化やゼロ点振動など) や分子力場依存性を相殺するために導入される。

## 2.2. ガウス型フィルター

離散的定 pH 法では、特定のプロトン化状態での分子動力学 (MD) シミュレーションとプロトン化状態間を遷移させるモンテカルロ (MC) サンプリングを交互に繰り返す。このときに、系の熱揺らぎ  $\Delta E$  はサンプリングの収束性に深刻な問題<sup>1</sup>をもたらす。そこで我々は、MC 試行の判定に用いるエネルギー  $\Delta\tilde{H}^*$  に対してガウス型フィルター (図 1) を適用した。1つのガウス型フィルター関数 (分散  $10k_B T$ 、図 1) を異なる中央値  $\mu_n$  をもつガウス関数から構成されるフィルター (多ガウス型フィルター関数、図 1) を用いることで、一定の揺らぎ幅に存在する探索点 ( $\mathbf{q}', \mathbf{p}', \lambda'$ ) での MC 試行が可能となる。

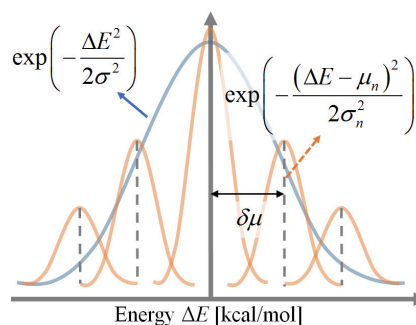


図 1. 多ガウス型フィルター関数

## 2.3. エネルギー補正

関係式 (1) から算出される解離度の理論値と揺らぎを含んだ場合の推定値は、揺らぎ幅の大きさに比例して数値的ずれが生じる。そのために、エネルギー分布を正規分布と仮定して実行した MC 計算から、このずれを補正するための関係式を作成した (式 (4))。

$$C_{\sigma^2=10k_B T}^* (\text{pH} - \text{p}K_a) = -1.0297(\text{pH} - \text{p}K_a)^2 + 5.2161(\text{pH} - \text{p}K_a) \quad (4)$$

本研究では、MD 実行のために AMBER14[4]を用いた。溶質としてグルタミン酸 10 分子、溶媒として SPC/E 水モデルを含む系について NPT 条件下での定 pH 法を適用した。

## 3. 結果および考察

図 2 は、pH をグルタミン酸の  $\text{p}K_a (=4.0)$  と同一とした場合の結果を示した。単ガウス型フィルターでは、試行エネルギーが中央値から大きく外れた探索点での試行が多く、理論値を再現できない。一方、多ガウス型フィルターでは構成するガウス関数の間隔  $\delta\mu$  を  $0.2[\text{kcal/mol}]$  と設定すると、理論値をほぼ再現できた。この結果から、十分に多くのガウス関数から構成された多ガウス型フィルターを用いることによって、系の熱揺らぎを制御できることが判った。当日は、他の pH 条件での結果についても報告する予定である。

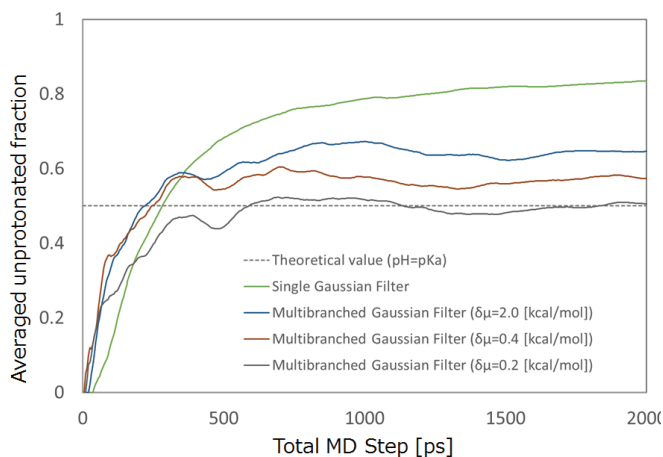


図 2. MD ステップ数に対する平均イオン化率の変化

参考文献 [1] R. Bürgi, et al., *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.*, **47**, 469 (2002). [2] M. S. Lee et al., *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.*, **56**, 738 (2004). [3] Y. Chen, et al., *J. Chem. Theory Comput.*, Just Accepted (DOI: 10.1021/acs.jctc.5b00261). [4] D.A. Case, et al., AMBER 2015, University of California, San Francisco.

<sup>1</sup> 系の瞬間的な全エネルギーは数百 kcal/mol の大きさへ変動するのに対して、プロトン化状態に関するバイアスポテンシャルは 1pH 単位あたり 1.3kcal/mol 程度である。そのために、素朴に (2) 式を用いて多数回 MC 試行を行ったとしても系の揺らぎが大きすぎるためにバイアスポテンシャルによる平衡点シフトが無効化されてしまい、適切な収束値は得られない。