

エネルギー揺らぎの制御スキームを導入した 定 pH 分子シミュレーション法の開発

(名大院・情報科学¹, JST-CREST², 京都大学・電池元素戦略ユニット³) 北村勇吉^{1,2}, 長岡正隆^{1,2,3}

Development of constant pH molecular simulation method with the control scheme of energy fluctuation scheme

(Graduate School of Information Sciences, Nagoya Univ¹, JST-CREST², ESICB³)

Yukichi Kitamura^{1,2}, Masataka Nagaoka^{1,2,3}

1. 序論

溶液中の pH は、温度や圧力などと同様に溶質の組成や物性を制御するうえで重要な環境変数の 1 つであるが、一般的な分子シミュレーション手法を用いて、直接的に取り扱うことは困難である。我々は、pH 条件にตอบสนองして溶質の化学種の組成が逐次変化する分子シミュレーションを実現するために、モンテカルロ判定に用いる全エネルギーの揺らぎを制御することを目的としてガウシアンフィルターおよびエネルギー補正関数を導入した。この手続きによって溶媒分子をあらわに扱いつつ、溶質分子の平均イオン化率を効率的に評価することが可能である。本研究では、この手法をアミノ酸残基に対して適用し、実験の pH 曲線と比較した。

2. 理論

2.1. 離散的定 pH シミュレーションアルゴリズム

定 pH 法では、酸塩基平衡 (酸解離定数 K_a) における自由エネルギー変化 ($= (\ln 10)k_B(\text{pH} - \text{p}K_a)$) を用いて、プロトン化状態 λ (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 を考慮した統計アンサンブルを有効的に発生させる。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 (1)) に従って逐次的に λ を決定する。

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

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

$$\tilde{H}^*(\mathbf{q}, \mathbf{p}, \lambda) = K(\mathbf{p}) + \lambda U_{\lambda=1}(\mathbf{q}) + (1-\lambda)U_{\lambda=0}(\mathbf{q}) + \lambda \left\{ (\ln 10)k_B T (\text{pH} - \text{p}K_a) - \Delta G^{\text{MM}} \right\} \quad (2)$$

である。また、 $\text{p}K_a$ および ΔG^{MM} は経験的な定数項であり、それぞれ実験値、力場による評価値を事前に得ておく。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。分子の配置空間サンプリングのための分子動力学 (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とによって、設定した pH 条件に依存して溶質の化学種の組成が逐次変化する分子シミュレーションが実現される。

上記のようなMDとMCを組み合わせた分子シミュレーション法として、hybrid Monte Carlo法[1]が提案されている。我々の手法は化学種のプロトン化状態を指定するパラメータ λ をMC試行変数とした手法とみなすことができる。

2.2. ガウス型フィルターおよびエネルギー補正関数の導入

系の熱揺らぎはサンプリングの収束性に大きな影響をもたらす。pHに依存したエネルギー付加項は1pH単位あたり1.4 [kcal/mol] ($=k_B T \cdot \ln 10$) 程度であるので、素朴に(1)式を用いて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エネルギー付加項の寄与が相対的に小さくなり、収束値を得るには多数回のMC試行が必要となる。そこで我々は、MC試行の判定に用いるエネルギー差 $\Delta\tilde{H}^*$ に対してガウス型フィルター関数による事前判定スキームを導入した。ガウス型の確率密度を持つフィルター関数((3)式、ここで σ^2 は分散)を用いることで、エネルギー揺らぎ幅が十分に小さい探索点($\mathbf{q}', \mathbf{p}', \lambda'$)によるMC試行が可能となる。

$$f(\varepsilon) = \left(1/\sqrt{2\pi\sigma^2}\right) \exp(-\varepsilon^2/2\sigma^2) \quad (3)$$

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、ガウス型フィルターを導入することによって、フィルター関数の分散の大きさ σ^2 に比例して数値的ずれを生じる。推定値と理論値とのこのずれを補正するエネルギー補正関数として次式を得た。

$$C_{\sigma^2=10k_B T}^* (\text{pH} - \text{p}K_a) = 5.012 \left(1 - \exp(0.692 \cdot (\text{pH} - \text{p}K_a))\right)^{-1.026} \quad (5)$$

3. 結果および考察

今回のMD実行のためにAMBER14[2]を用いた。溶質としてリジンジペプチド(Lys-Lys)1分子(図1)、溶媒としてSPC/E水分子2313分子からなる系についてNPT条件下での定pH法を適用した。リジンジペプチドにおいて算出された $\text{p}K_a$ およびモデル系(リジン1残基)の $\text{p}K_a$ (=10.34 [3])からの $\text{p}K_a$ シフトを表1にまとめた。ジペプチドのpH曲線は、全体的に低pH側にシフトし、 $\text{p}K_a$ はモデル系での $\text{p}K_a$ に比べて小さな値になった。第一段階のプロトン化が起こると、隣接する側鎖同士の間で静電的反発が増大し、第二段階のプロトン化反応が阻害されることが考えられる。この結果は、実験とも定性的に一致した[4]。このように、本手法では静電的寄与による $\text{p}K_a$ シフトを説明できる。当日は、2つのプロトン化側鎖の $\text{p}K_a$ シフトの違いやそれらの分子論的な起源について議論を行う。

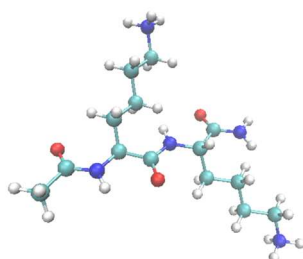


図1. リジンジペプチド

表1. リジンジペプチドの $\text{p}K_a$ および $\text{p}K_a$ シフト

$\text{p}K_{a1}$	7.58	(-2.76)
$\text{p}K_{a2}$	10.05	(-0.29)

参考文献 [1] S. Duane, A. D. Kennedy, B. J. Pendleton and D. Roweth, *Phys. Lett. B* **2**, 216 (1987).
 [2] D.A. Case, et al., AMBER 2015, University of California, San Francisco. [3] G. Platzer, M. Okon and L. P. McIntosh, *J. Biomol. NMR* **60**, 109 (2014). [4] J. Makowska, A. Liwo, L. Chmurnyński and H. A. Scheraga, *J. Solution. Chem.* **41**, 1738 (2012).