

部分波展開法と3D-RISM法の結合による新たな溶媒和自由エネルギー計算式の提案

¹九大院理

○谷本 勝一¹, 吉田 紀生¹, 中野 晴之¹

New solvation free energy expression for the three-dimensional reference interaction site model combined with the distributed partial wave expansion

○Shoichi Tanimoto¹, Norio Yoshida¹, Haruyuki Nakano¹

¹ *Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyushu University, Japan*

【Abstract】 The solvation free energy (SFE) is an important thermodynamic quantity in dealing with biological or chemical processes in solution. The reference interaction site model (RISM) theory, an integral equation theory of molecular liquids, is one of the most powerful tools to evaluate the SFE. The theory produces an accurate relative free energy change. However, the absolute SFE itself sometimes shows large error. To improve the accuracy of the SFE, a correction method based on the distributed partial wave (PW) expansion has been proposed by Ten-no et al, which is referred to as RISM-PW. Although the method greatly improves the accuracy of the SFE, it is difficult to be applied to biomolecular systems, because the method is based on the RISM theory which is not so suitable to treat large solute molecules. In this study, we aimed to develop a method that improves the accuracy of the SFE and is applicable to the solvation of huge biomolecules by applying the PW correction to the 3D-RISM theory.

【序】 溶媒和自由エネルギー(SFE)は系の溶媒和状態の指標となる物理量であり、溶液内で起こる多くの生物学的過程及び化学過程を扱う上で重要な熱力学量である。SFE を理論的に求めるための手法の一つに、分子性液体に対する溶媒和理論である Reference Interaction Site Model (RISM)法があり、現在までに溶液内で起こる多くの化学過程の解析に用いられてきた[1]。ただ、RISM 法は化学過程が起こる前後の SFE の相対値については正確な結果を与えるが、絶対値については定量性に大きく欠けることが指摘されていた[2]。Ten-no らはこの定量性の問題の原因が、RISM 法で用いられている相互作用点近似にあると考え、これを補正する方法として部分波展開(PW)法を提案した[3, 4]。従来の RISM 法では溶質-溶媒分子間の相関を距離のみに依存する関数とし、分子の配向については考慮していなかった。Ten-no らはこれに着目し、PW 法を RISM 法に適用することで溶質-溶媒分子間の配向に関する相関を取り込むことを可能にし、さらに SFE の計算値を大幅に改善することに成功した(以後、Ten-no らが RISM 法に PW 法を適用して開発した手法を RISM-PW と呼ぶ)[4, 5]。ただ RISM-PW は RISM 法をベースとしており、巨大な生体分子の溶媒和にそのまま応用することは難しい。そこで本研究では、PW 法を Three-Dimensional RISM (3D-RISM)法[6]に適用することで、SFE の定量性を改善し、かつ巨大な生体分子の溶媒和への応用が可能な手法を開発することを目的とした。

【理論】 PW 法の定式化を、HyperNetted Chain (HNC) closure を用いた 3D-RISM 法に対して適用し、新たな SFE の表式を導出した。ここで、 ρ , β , h , c 及び ω はそれぞれ溶媒の数密度、逆温度、全相関関数、直接相関関数及び溶媒分子の分子内相関関数を表している。

$$\Delta\mu^{\text{PW}} = \frac{\rho}{2\beta} \sum_i \int \{ \underline{h_i^{\text{PW}}(\mathbf{r}_i) h_i^{\text{RISM}}(\mathbf{r}_i) - h_i^{\text{RISM}}(\mathbf{r}_i) c_i(\mathbf{r}_i) - 2c_i(\mathbf{r}_i) \} d\mathbf{r}_i \quad \text{※} \hat{\mathbf{h}}^{\text{RISM}}(\mathbf{k}) = \hat{\mathbf{h}}^{\text{PW}} \hat{\omega}(\mathbf{k}).$$

従来の SFE の表式との違いは下線部分である。PW法を適用することで従来の3D-RISM法では欠如していた、溶媒分子間の配向の相関、すなわち溶媒分子の異方性を取り込むことができ、より実際の系に即した溶媒和状態を記述することが可能となる(図1参照; 以後、本研究で開発した手法を3D-RISM-PWと呼ぶ)。

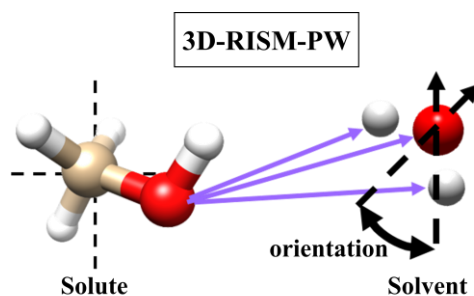


Fig. 1. Schematic diagram of the 3D-RISM-PW developed in this study.

【結果・考察】ランダムに選定した467種の有機分子群[7, 8]を計算対象とし、3D-RISM-PW、HNC closureを用いた3D-RISM法及びGeneralized Born/Surface Area (GB/SA)法で求めたSFEの計算値を、実験値と比較した結果を図2に示す。図2から3D-RISM-PWにより、二乗平均平方根誤差(RMSE)の値で約4 [kcal mol⁻¹]の改善が達成されたことが分かる。この結果は、PW法を適用することで、従来の3D-RISM法では考慮されていなかった溶媒分子の異方性を取り込むことができるようになった結果、SFEの計算値の有意な改善が達成されたことを示している。

次に、SFEの誤差の溶質分子の原子数依存性についての調査を行った。従来の3D-RISM法ではSFEの計算値の誤差が溶質分子の原子数の増加とともに正に増加するという非物理的な挙動を示していた。一方で、3D-RISM-PWを用いると、誤差の増加が抑制されるという結果を得た。従って、3D-RISM-PWは非常に多くの原子から構成される巨大な生体分子の溶媒和を計算する際に有用な手段となると期待される。

次に、SFEの誤差の溶質分子の原子数依存性についての調査を行った。従来の3D-RISM法ではSFEの計算値の誤差が溶質分子の原子数の増加とともに正に増加するという非物理的な挙動を示していた。一方で、3D-RISM-PWを用いると、誤差の増加が抑制されるという結果を得た。従って、3D-RISM-PWは非常に多くの原子から構成される巨大な生体分子の溶媒和を計算する際に有用な手段となると期待される。

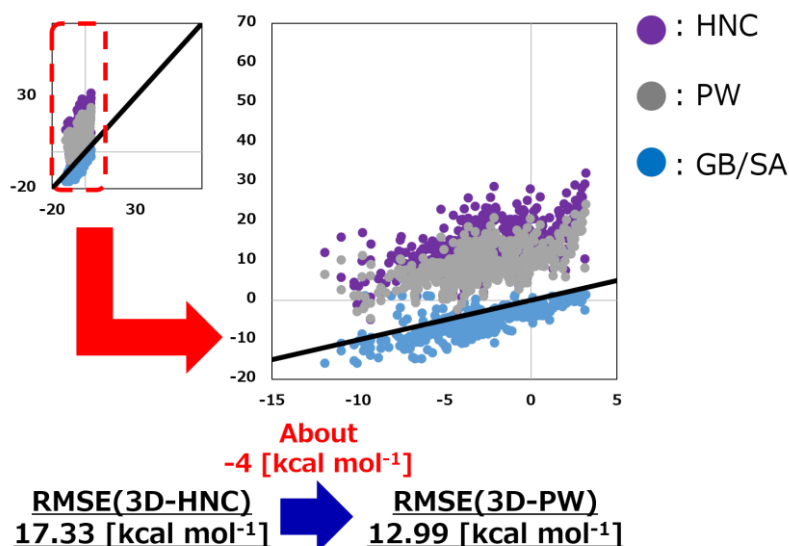


Fig. 2. Comparison of the calculated SFE and the experimental values for a set of 467 small organic molecules. The solid black line represents “ $y = x$ ”. Vertical axis: SFE (calc.) [kcal mol⁻¹]; Horizontal axis: SFE (exp.) [kcal mol⁻¹]. The value of root-mean-squared-error (RMSE) with the experimental values is also shown at the bottom for reference.

【参考文献】

- [1] M. Kawata, S. Ten-no, S. Kato and F. Hirata, *J. Phys. Chem.* **100**, 1111 (1996).
- [2] H.-A. Yu and M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 5706 (1990).
- [3] S. Ten-no and S. Iwata, *J. Chem. Phys.* **111**, 4865 (1999).
- [4] S. Ten-no, *J. Chem. Phys.* **115**, 3724 (2001).
- [5] S. Ten-no, J. Jung, H. Chuman and Y. Kawashima, *Mol. Phys.* **108**, 327 (2010).
- [6] F. Hirata ed, *Molecular Theory of Solvation*, Kluwer, 2003.
- [7] D. L. Mobley, C. I. Bayly, M. D. Cooper, M. R. Shirts and K. A. Dill, *J. Chem. Theory Comput.* **5**, 350 (2009).
- [8] R. C. Rizzo, T. Aynechi, D. A. Case and I. D. Kuntz, *J. Chem. Theory Comput.* **2**, 128 (2006).