

(立教大理・NTT 物性基礎研・産総研)

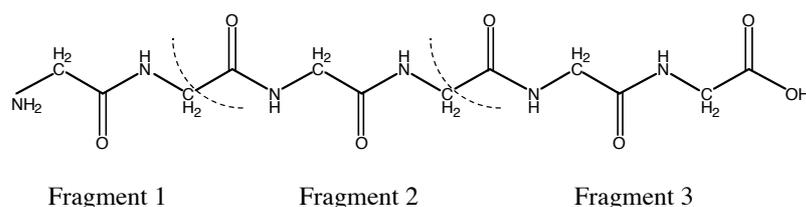
○石元孝佳・常盤広明・寺前裕之・長嶋雲兵

【序論】

タンパク質などの生体内分子における構造的ゆらぎは、タンパク質の折れ畳み、安定性やダイナミクス、さらには機能発現に至るまで大きな影響を及ぼしている。水素結合に代表される分子間・分子内相互作用が重要な役割を果たしているタンパク質の立体構造構築原理および構造的なゆらぎ、さらにはその機能を解明するためには、動的過程に関する知見が不可欠である。

これまで DNA やタンパク質といった生体内高分子の機能を分子計算で解析するには、主に分子を構成する原子の間に働く力を古典的なポテンシャル関数(力場)で近似した、分子力場法や分子動力学法が用いられてきた。しかしながら、分子間、または分子内の相互作用は古典的力場関数では精度よく記述できない場合が多いため、量子力学的電子状態計算は欠くことができない。また、水素結合が重要な役割を担っている生体内物質の機能発現機構を明らかにするためには、非経験的な電子状態計算のみならずダイナミクスを取り扱った分子科学的シミュレーションが必要である。そこで我々は、巨大分子系に対する非経験的分子動力学計算実現に向けて、Fragment MO (FMO)法[1]と高次元アルゴリズム(HA: Hamiltonian Algorithm)[2]に基づいた FMO-HA 法[3]を開発した。ここで、HA とは、最適化問題を解決する手法の一つである。この HA を局所的安定構造の多く存在するタンパク質などの生体内分子に対して適用することで、分子動力学計算を効率良く実行することが可能となる。また、相互作用エネルギーが容易に評価できる FMO 法を用いた FMO-HA 法では、残基間相互作用エネルギーに対するダイナミクスを追跡することができるため、タンパク質などの生体内分子のゆらぎに対するより詳細な解析が期待できる。

本研究では、まず始めに FMO 法におけるフラグメント間の C-C 結合解離に伴うポテンシャルエネルギー曲面を解析した。続いて、今回新たに開発した FMO-HA 法の有効性を検討するため、通常の *ab initio* MO-MD 計算との比較を行った。さらに、相互作用エネルギーのダイナミクスを解析した。

Figure 1 Fragmentation of (Gly)₆ peptide.

【方法】

計算には、グリシン 6 量体((Gly)₆)の α -strand 構造を使用した。(Gly)₆ の初期構造は RHF/STO-3G で決定した。中野らによって開発された FMO 計算プログラム ABINIT-MP に対して HA を組み込み、FMO-HA プログラムを開発した。今回の FMO 計算では(Gly)₆ は 2 アミノ酸残基を 1 フラグメントとして分割した(Figure 1)。

【結果】

(Gly)₆ のフラグメント 2 と 3 を連結する C-C 結合のポテンシャルエネルギー曲面を Figure 2 に示した。フラグメント間をつなぐ C-C 結合の解離に関して、RHF レベルの FMO 計算は、MO 計算の RHF と同様な描像を示した。したがって、FMO-HA 計算では通常の RHF レベルの MO-MD と同程度の精度が期待できる。

続いて、(Gly)₆ に対する FMO-HA 計算を実行した。FMO-HA の有効性を検討するために、通常の MO-MD のトラジェクトリーと比較した。FMO-HA で得られた(Gly)₆ のポテンシャルエネルギーのトラジェクトリーおよび MO-MD とのエネルギー差(ΔE)を Figure 3 に示す。ステップ数の増加に伴い ΔE は徐々に増加しているものの、その差は小さく、MO-MD の結果を十分再現している。また、構造に関して、FMO-HA と MO-MD との各ステップでの分子座標のずれを評価したところ、0.02Å 以下と小さくなった。以上のように、FMO-HA 法はポテンシャルエネルギー同様、分子構造に関しても MO-MD を十分に再現している。

FMO-HA 計算に伴う残基間相互作用エネルギーの変化など詳細な解析結果および生体内分子に対する応用計算については当日発表する。

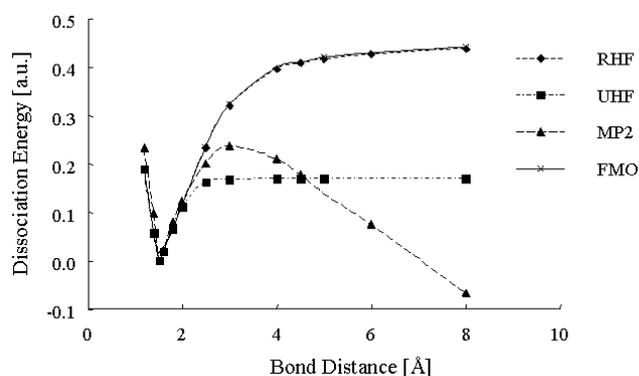


Figure 2 Potential Energy surface of dissociation for (Gly)₆ peptide. The results of RHF, UHF, MP2, and RHF-FMO are shown as rhombus, square, triangle, and cross, respectively.

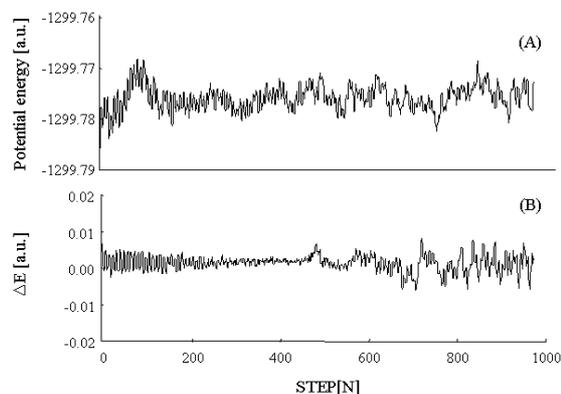


Figure 3 Trajectory of (Gly)₆ peptide computed by FMO-HA (A). The energy difference (ΔE) between FMO-HA and RHF MO-MD is shown in (B).

- [1] T.Nakano, T.Kaminuma, T.Sato, K.Fukuzawa, Y.Akiyama, M.Uebayasi, and K.Kitaura, Chem.Phys.Lett., 351 (2002)475
- [2] 大田原一成・下川信祐・寺前裕之 2002 分子構造総合討論会 (神戸)
- [3] T.Ishimoto, H.Tokiwa, H.Teramae, and U.Nagashima, Chem.Phys.Lett., *in press*.