

## QM/MM-ER 法によるグリシンの異性化にともなう 自由エネルギー変化の計算

(阪大院基礎工) 高橋英明<sup>\*</sup>、川島優子、大野 創、田辺幸輔、  
大林泰賀、古川信一、中野雅由

**1. はじめに** 密度汎関数法 (DFT) の発展により、酵素活性部位などの比較的大きな系の電子状態計算が可能になりつつある。電子状態論がターゲットとする最も重要なタンパク質の特性は、酵素内化学反応やリガンド結合に伴う自由エネルギー変化、及び電子移動に関連する酸化還元電位などである。これらの物理量は、生体分子の持つ機能を調べる上で重要であり、ドラッグデザインにおいても有用な指針を与える。タンパク質やそれを取りまく水溶液は、時間とともに顕著に揺らぐので、自由エネルギーの計算には、活性部位のみならず電子的に静的な部位の構造や運動を考慮することが必要となる。我々は、量子化学的手法と新規な統計力学の理論を組み合わせることによって、このような問題に取り組もうとしている。

本研究では、実空間グリッドを一電子波動関数の基底とするハイブリッド型の第一原理分子動力学法[1]とエネルギー表示の理論[2]をカップルさせた方法[3]を紹介し、水溶液中のグリシンの化学反応の自由エネルギー変化を計算する。グリシンは最も小さなアミノ酸であり、気相中では図1の中性型 (NF) が安定であるのに対して、水溶液中ではプロトン移動によって生成する双極子型 (ZF) が安定であることが知られている。水溶液中で NF のグリシンが ZF へ異性化する時の自由エネルギー変化  $\Delta G$  を計算し、方法の有効性を検証する[4]。

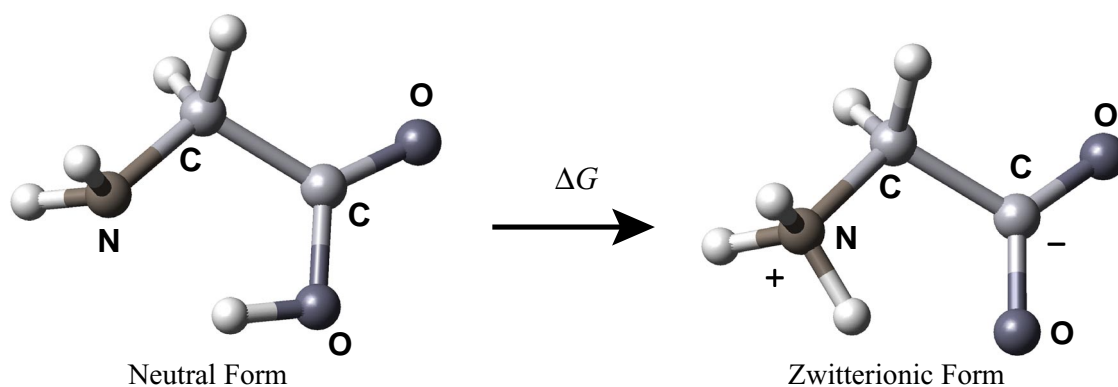


図1 中性型(左)および双極子型(右)のグリシンの構造

**2. 理論と計算方法** エネルギー表示の理論では、溶質-溶媒間の相互作用エネルギーの分布関数を基本変数として溶質の溶媒和自由エネルギーを記述する。QM分子の波動関数のエネルギーは多体的であるので、QM/MM計算において2体の分布関数を構成する場合には工夫が必要である。本研究では、電子の座標を  $\mathbf{r}$  として電子密度  $n(\mathbf{r})$  をその平均分布 ( $\bar{n}(\mathbf{r}) = \langle n(\mathbf{r}) \rangle$ ) に固定することにより、全溶媒和自由エネルギー  $\Delta\mu$  を2体的なポテンシャルによる寄与  $\Delta\bar{\mu}$ 、電子状態の平均の歪みのエネルギー  $\bar{E}$ 、及び多体の効果による寄与  $\delta\mu$  に分解する。すなわち、

$$\Delta\mu = \Delta\bar{\mu} + \bar{E} + \delta\mu \quad .$$

エネルギー表示の理論では、2体の項  $\Delta\bar{\mu}$  は溶質-溶媒間の相互作用エネルギー  $\varepsilon$  の分布関数を用いて正確に、

$$\Delta\bar{\mu} = -k_B T \int d\varepsilon \left[ (\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon)) + \beta \omega(\varepsilon) \rho(\varepsilon) - \beta \left( \int_0^1 d\lambda \omega(\varepsilon; \lambda) \right) (\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon)) \right]$$

と表せる。ここで、 $\rho(\varepsilon)$ 、 $\rho_0(\varepsilon)$  はそれぞれ溶液系、純溶媒系のエネルギー分布関数で、 $\beta$  は  $k_B T$  の逆数である。溶質-溶媒間の平均力ポテンシャルの間接項  $\omega(\varepsilon)$  のカップリングパラメータ  $\lambda$  についての積分には、PY および HNC 近似を用いる。多体の項  $\delta\mu$  は、平均の電子分布  $\tilde{n}(\mathbf{r})$  の周りに電子密度  $n(\mathbf{r})$  が揺らぐことに起因する自由エネルギー変化である。 $\delta\mu$  は密度  $\tilde{n}(\mathbf{r})$  を持つ分子が溶けている溶液を参照系としてエネルギー分布関数  $\rho_0(\zeta)$ 、及び  $\rho(\zeta)$  を構成することにより算出される。ここで、エネルギー座標  $\zeta$  は、 $v$  を溶質-溶媒間相互作用エネルギーとして  $\zeta = v(n(\mathbf{r}), \mathbf{x}_i) - v(\tilde{n}(\mathbf{r}), \mathbf{x}_i)$  で導入される。

QM系の溶質の電子状態は、実空間グリッドを基底とするKohn-Shamの密度汎関数法により決定し、MM系の溶媒は255個のTIP4Pモデルの水分子で記述した。電子の交換相関汎関数にはBLYPを用いた。この系についてQM/MMシミュレーションを行い、5 ps 平衡後の50 psの統計平均から  $\tilde{n}(\mathbf{r})$  を算出した。また、純溶媒系、溶液系について、それぞれ100 ps、及び200 psのシミュレーションを行い、エネルギー分布関数を構成した。

**3. 結果と考察** Table I に、QM/MM-ER法によって得られたZF及びNFの溶媒和自由エネルギーとその分解項をまとめた。プロトンの移動に伴い、ZFでは電荷分極が起こる為、気相中の電子密度が溶媒和自由エネルギー  $\Delta\mu$  に与える寄与  $\Delta\bar{\mu}_{\text{non-pol}}$  ( $= -31.4$  kcal/mol) がNFに比べて非常に大きいことが分かる。また、溶媒との相互作用によって電子密度が分極する効果  $\Delta\bar{\mu}_{\text{pol}}$  ( $= -31.7$  kcal/mol) も大きい、それに応じて電子状態の歪みのエネルギー  $\bar{E}$  も増大するので、正味の分極の寄与は  $-10$  kcal/mol程度である。溶質-溶媒間の多体的な相互作用も  $\Delta\mu$  に対して無視出来ない寄与を与えることが分かる。気相中のNFとZFの自由エネルギー差  $= 22.7$  kcal/mol と  $\Delta\mu$  の値から、水溶液中のZFとNFの自由エネルギー差  $\Delta G$  は  $-7.8$  kcal/mol と計算される。この値は、実験値  $-7.3$ 、 $-7.7$  kcal/mol などと良く一致しており、QM/MM-ER法の有効性が示された。QM/MM-ER法は、始状態と終状態のみにおける分布関数から自由エネルギーを算出するので計算コストが小さくて済み、かつその実装も簡便であることからタンパク質などの凝縮系の化学過程の自由エネルギー計算に有効であると考えられる。

## Reference

1. H. Takahashi, H. Hashimoto et al, J. Chem. Phys. **119**, 7964 (2003).
2. N. Matubayasi and M. Nakahara, J. Chem. Phys. **113**, 6070 (2000).
3. H. Takahashi, N. Matubayasi et al, J. Chem. Phys. **121**, 3989 (2004).
4. H. Takahashi, Y. Kawashima et al, J. Chem. Phys. (2005) in press.

TABLE I. グリシンのNFおよびZFの溶媒和自由エネルギーとその分解項 (単位: kcal/mol)

	$\bar{E}$	$\Delta\bar{\mu}_{\text{non-pol}}$	$\Delta\bar{\mu}_{\text{pol}}$	$\delta\mu$	$\Delta\mu$
ZF	21.2	-31.4	-31.7	-4.2	-46.1
NF	9.3	-8.5	-13.4	-3.0	-15.6