

## 電子相関を取り入れた分極可能な蛋白質力場の開発

(京大院・理<sup>1</sup>, 分子研<sup>2</sup>) 伊勢川美穂<sup>1</sup>, 森田明弘<sup>2</sup>, 加藤重樹<sup>1</sup>

分極可能な力場の開発は、これまで水分子を中心とした比較的小さな分子について行われてきたが、近年ではその対象が蛋白質など巨大な系にまで及んでいる。分極効果は、単一凝縮相のような平均場が有効な等方的空間においてより、溶媒とタンパク質の境界面のような異方的な場において効果が顕著になることが指摘されている。ところが、単一凝縮相については蒸発熱などの実験値と比較することでモデルの検証が可能であるのに対し、蛋白質のような巨大な系では適当な実験が行えないため分極モデルの評価が困難である。また、AMBER等の蛋白質分子力場における電荷はHartree-Fock(HF)波動関数に基づいて決定されるが、HF電子密度は気相中における電荷の偏りを過剰評価することが知られている。

本研究では2次のMøller-Plesset摂動論(MP2)により電子相関を考慮した電荷と分極パラメータを定式化し、蛋白質における静電及び分極相互作用の力場関数を非経験的に作成することを目的とした。本研究で定義される分極パラメータはab initio分子軌道法に基づいて定式化され、溶質分子のエネルギーに対する周囲の溶媒分子の静電ポテンシャルによる二次変分量である。我々はこの物理量をCharge Response Kernel(CRK)と呼び、HFレベルのCRKはすでに定式化されている。CRKは原子サイトに関する行列であるため、近隣の原子サイトと相関が考慮される。従って、局在化された分極だけでなく芳香族環のような非局在化した部分の分極も表現できる利点を持つ。

CRK(MP2)はFock行列の変分条件により得られるCoupled Perturbed Hartree Fock方程式を解くことで求められる。このとき、解であるU行列のOccupied-Occupied部分、Virtual-Virtual部分については、系に縮重軌道がある場合は発散する形を持つ。このため軌道エネルギーの変分量を用いた導出では非縮重系のCRK(MP2)しか対応できない。そこで、MP2エネルギーの変分量がユニタリー変換により不変であることに基づいて、解の発散を回避することができるラグランジアンを用いた導出も行った。

蛋白質全体のCRK(MP2)について量子化学計算を行うことは困難であるため、主鎖と側鎖のアミノ酸についてそれぞれ計算を行い、それらを再構成し蛋白質全体のパラメータを得ることを目指した。まず、主鎖のパラメータはグリシンジペプチドから計算した。この安定構造としては、 $C_7$ の3つのコンフォメーションがあり、そ

これらの電荷及び CRK はコンフォメーションに依存するが、それら 3 つのコンフォメーションの平均値をパラメータとして採用した。次に側鎖についてであるが、同じ残基でも両端がペプチド結合で挟まれているものと、電荷を持つ N-末端及び C-末端はかなり環境が異なると考えられる。そこで Fig.1 のようにメチル基で cap を施したものをを用いてそれぞれ計算した。

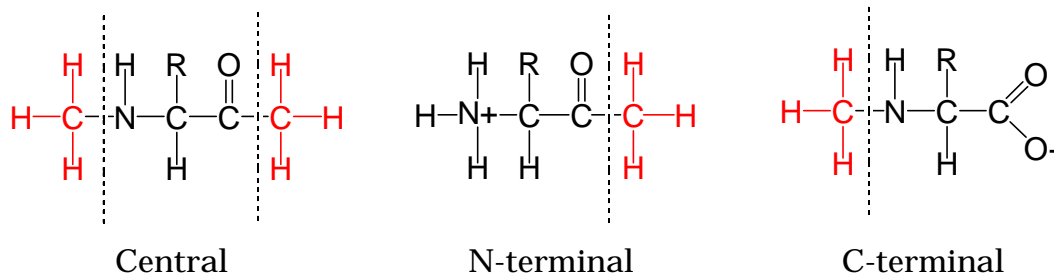


Fig.1

原子サイト間の CRK における相関は結合を介すにつれ急激に小さくなる。これより蛋白質すべての CRK 要素を取り扱う必要はないことが分かった。そこで、基本的に結合を 2 つ介したのものまでで cut off し、特別に芳香族環をもつ Phe, Tyr, Trp については、共鳴効果が考えられるため環の中のサイト間相互作用をすべて取り入れた。ただし、cut off した後も電荷保存を満足していなければならない。これはゼロ固有値をもつことに対応し、projection operator を逐次作用させることで実現した。Fig.2 に CRK 行列の固有値を示す。これらは分極による系の安定化の指標であり、cut off を施してもそれ以前の安定化の性質を保持していることがわかる。

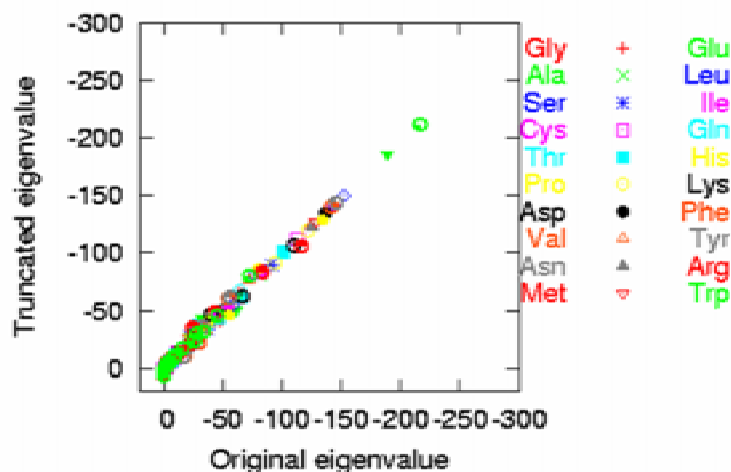


Fig.2 cut off 有無のそれぞれにおける CRK 固有値



