

QM/MM-MDによるペプチドの自由エネルギー計算

(東大院農¹, 東大院農・生命情報ユニット²)○渡邊 佑輔¹, 城野 亮太¹, 中村 周吾¹, 清水 謙多郎¹, 寺田 透²

[序論]

近年、自由エネルギーを計算する効果的な手法として、量子化学計算に基づく ab initio Molecular Dynamics (AIMD) が用いられるようになってきている。従来の古典 MD と比べて計算精度の向上が見込まれる他、結合の生成や開裂を伴うような化学反応に於ける自由エネルギー曲面を描く事も可能となる。

しかし、大きな系、例えば、水溶液環境中に置かれている生体分子の系等に於いて、量子化学計算で水分子を陽に扱うには計算コストが掛かり過ぎるという問題がある。其の為、注目している生体分子を量子化学計算で扱う一方、水分子を分子力学で扱う QM/MM (Quantum Mechanical/Molecular Mechanics) 法を用いる事で、溶質の計算精度を維持したままコストを削減する。また、MD と組み合わせる事で其の系のダイナミクスや自由エネルギーなどの熱力学量を直接求める。加えて、QM と MM の取り扱いの差が trajectory 上にどう現れるのかを解析し、手法の妥当性を考察する。

QM/MM 計算を行う為のプログラムパッケージは多数存在し、一般に其のエネルギーは①式で求められるが、QM/MM 法の一つである ONIOM¹⁾ 法では②式の様にして求める。此処で、ONIOM 法では通常、QM-MM 間の相互作用を MM 計算のレベルで暗に求める(③式)。一方、MM 部の環境の下での QM 計算を行う為に、点電荷との静電相互作用という形で QM 部のハミルトニアンに組み込んで計算を行う場合もある(④式)。前者を Mechanical Embedding (ME) と呼び、後者を Electrical Embedding (EE) と呼ぶ。

$$E^{\text{QM/MM}} = E^{\text{QM}} + E^{\text{MM}} + E^{\text{QM/MM interaction}} \dots \textcircled{1}$$

$$E^{\text{ONIOM}} = E^{\text{QM,model}} + E^{\text{MM,real}} - E^{\text{MM,model}} \dots \textcircled{2}$$

$$E^{\text{MM,real}} = \sum_{\text{bonds}} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{\text{dihedrals}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i < j} \left[s_{ij}^{\text{vdW}} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + s_{ij}^q \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right] \dots \textcircled{3}$$

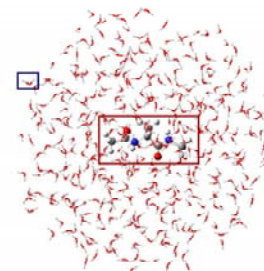
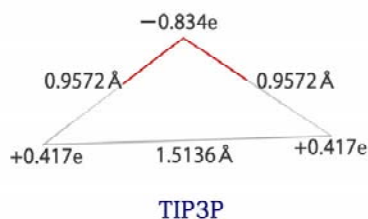
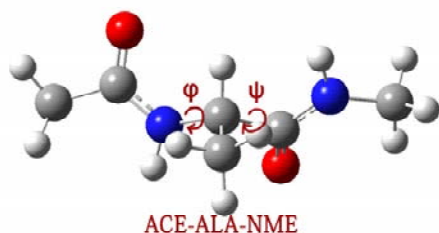
$$\hat{H}_V^{\text{ONIOM}} = \hat{H}_0^{\text{ONIOM}} - \sum_i \sum_N \frac{q_N}{r_{iN}} + \sum_J \sum_N \frac{Z_J q_N}{r_{JN}} \dots \textcircled{4}$$

[理論・方法]

右下の図に示す系を対象とした。

中心に両端を cap した alanine (左下図)、其の周囲に 410 個の水分子を球状に配置した。其の重心を中心として、大気圧下周期境界条件での平衡化 MD にて予め求めた密度 (0.988 g/cm³) を満たす様な半径で束縛を掛け、分子が系の外に出ないようにした。

水分子のモデルには TIP3P²⁾ を用いた (下中央図)。peptide を QM 部、水分子を MM 部とした。



先ず改良版Amber6³⁾を用いて、エネルギー最小化MD、平衡化MD(300K定温)、の順に行い、其の結果の構造を初期構造として次の様にQM/MM-MDを行った。
QM/MM一点計算にはGAUSSIAN03に実装されているONIOMを使用した。其の際にQM部分にはHF/3-21Gの計算レベルを、MM部分にはAmberの力場を用い、計算結果のForceの値を入力として自作プログラムで分子動力学計算(MD計算)を行った。此処では、velocity Verlet法で原子の運動を記述し、ガウスの束縛法で定温状態を維持した。MD計算で原子の座標を更新し、新しい構造に対して再度QM/MM計算を行うというサイクルを繰り返した。

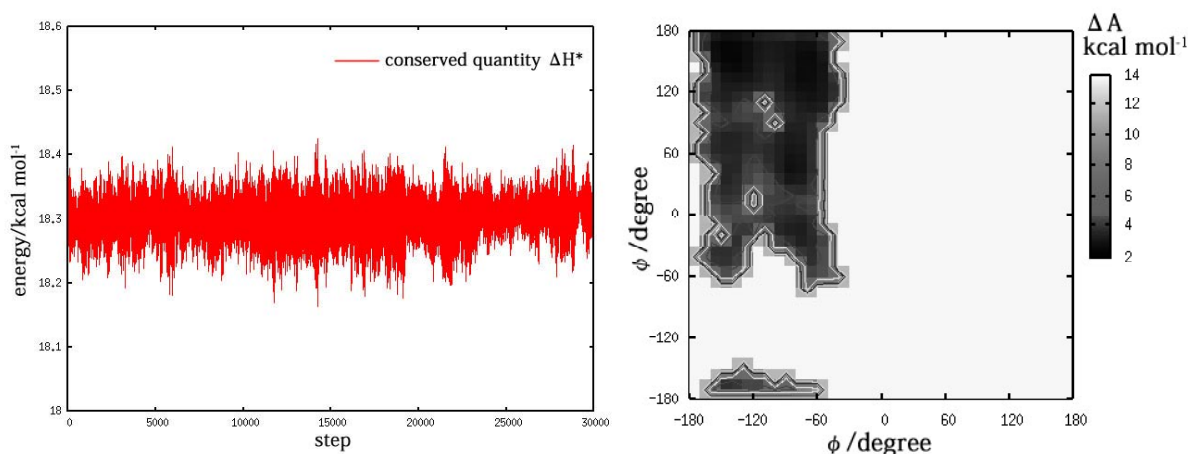
本研究では、QM/MM計算についてはMEの場合とEEの場合の両方でそれぞれ計算を行った。また、MD中の水分子に関しては剛体モデル⁴⁾として扱う場合とそうでない場合のそれぞれで計算を行った。

[結果・考察]

左下に示したのは、実装したQM/MM-MDに於いて定温MD(300K)を実行した時の、timestepに対する保存量⁴⁾である。此れが一定となっている事から、QM/MM-MDの実装が正しく行われている事が確認出来た。

QM/MM-MDでは (A)MEの場合とEEの場合 (B)水分子を剛体として扱う場合とそうでない場合のそれぞれについて、MDのtrajectoryを元に、peptide周辺の水の振る舞いや相互作用の差、水素結合の結合距離に拠る自由エネルギー差の違い、等を考察した。

また (i)同系での古典MDの場合 (ii)真空中での同peptideのAIMDの場合 とも比較し、alanine部の二面角(ϕ, ψ)についての自由エネルギープロファイルについても当手法の妥当性を議論した。右下の図は古典MDに拠って求められた自由エネルギーであり、QM/MM-MDでも同様の計算を行っている。



References

- 1) S.Dapprich, I.Komaromi, K.S.Byun, K.Morokuma and M.J.Frisch *J. Mol. Str. (Theochem)* 461-462 (1999) 1-21
- 2) W.L.Jorgensen, J.Chandrasekhar, J.D.Madura, R.W.Impey, and M.L.Klein *JCP* 79 2 (1983) 926-936
- 3) T.Terada, Y.Matsuo and A.Kidera, *JCP* 118 9 (2003) 4306-4311
- 4) T.Terada, and A.Kidera, *JCP* 116 1 (2002) 33-41