

MMFF94s と GB/SA モデルによる溶媒和自由エネルギー計算

(豊橋技科大) 中山尚史、後藤仁志

【序論】

生体分子のシミュレーションにおいて、溶媒である水分子からの寄与すなわち溶媒効果の導入は、高精度計算を実現する上で極めて重要である。溶媒効果の導入は古くからさまざまなモデルや計算手法が提案されているが、その中でも連続誘電体モデルは、分子軌道計算だけでなく分子力学計算においても古くから研究され、用いられている。分子力学計算においては、静電相互作用を一般化 Born(GB)式で求め、かつ非静電相互作用を溶媒接触可能表面積(Solvent Accessible Surface Area, SA)をもとに計算する GB/SA モデル[1]が、最も頻繁に用いられている。すでにいくつかの力場に導入されその精度が報告されているが、その中でも MMFF94s[2]への導入[3,4]では、水中での溶媒和自由エネルギーだけでなく logP 計算にも一定の成果が得られている。しかしながらこれらの研究では、GB/SA 計算中に用いられる van der Waals (vdW) パラメータが MMFF94s で用いているものと異なっているため、力場との整合性に欠けている。また SA 計算においては、水素原子を省いた所謂 United Atom 近似を導入しているため、非静電相互作用計算において分子構造の変化を十分に反映していない。

そこで我々は、GB/SA 計算を実装し、かつ MMFF94s との整合性を保ったパラメータセットを構築することで、定量性の高い計算手法を開発したのでその概要を報告する。

【計算手法】

1 : 溶媒和エネルギー

GB/SA モデルにおける溶媒和エネルギーは以下の式で表される。

$$E_{sol} = E_{pol} + E_{nonpol}$$

$$E_{pol} = -166.0 \left(1 - \frac{1}{\epsilon} \right) \sum_i^n \sum_j^n \frac{q_i q_j}{\left(r_{ij}^2 + \alpha_{ij}^2 e^{-D_{ij}} \right)^{0.5}}, \quad \alpha_{ij} = \sqrt{\alpha_i \alpha_j}, \quad D_{ij} = r_{ij}^2 / 4\alpha_{ij}$$

$$E_{nonpol} = E_{cav} + E_{vdW} = \sum_i^n \sigma_i SA_i$$

ここで ϵ は溶媒の比誘電率 (水中では $\epsilon = 78.39$)、 q_i は原子 i 上の電荷、 α_i は有効 Born 半径、 σ_i は表面張力係数、 SA_i は溶媒和接触可能表面積である。 α_i は、MMFF94s の vdW パラメータをもとに Qiu らの手法[5]により求めた。また σ_i は、上式で求めたエネルギーを導入し構造最適化および振動解析計算を行うことで得られる自由エネルギー差を、溶媒和自由エネルギーの実験値を再現するように求めた。

2 : Linear Combination of Pairwise Overlap(LCPO)法[6]

SA の計算には、今までに様々な手法が提案されているが、本研究では Weiser らによる LCPO 法を用いた。この手法は、ある原子 i に対して重なりを有する原子のリストを作成し (以下 Neighbor-List と呼ぶ)、以下の近似解析式を用いることで、表面積とその核座標微分の計算を高速化した手法である。

$$SA_i = P_{1,i}S_i + P_{2,i} \sum_{j \in N(i)} A_{ij} + P_{3,i} \sum_{j \in N(i)} \sum_{\substack{k \in N(i) \\ k \in N(j) \\ k \neq j}} A_{jk} + P_{4,i} \sum_{j \in N(i)} A_{ij} \left(\sum_{\substack{k \in N(i) \\ k \in N(j) \\ k \neq j}} A_{jk} \right)$$

$$S_i = 4\pi r_i^2, \quad A_{ij} = 2\pi r_i \left(r_i - \frac{d_{ij}}{2} - \frac{r_i^2 - r_j^2}{2d_{ij}} \right)$$

ここで d_{ij} は原子i-j間の距離、 $N(i)$ は原子iのNeighbor-Listである。 r_i は原子iのvdW半径に溶媒球の半径(水では 1.4\AA)を加えたものであり、vdW半径はMMFFのvdW相互作用計算に用いられているパラメータから求めることが出来る。また $P_{n,i}$ ($n=1-4$)は原子iに適用するパラメータであり、テストデータとして用いた分子について数値的に求められたSAを再現するように、MMFF94sの原子タイプごとに決定した。

【結果】

LCPO法により求められた425種の分子構造のSA値と、これらを数値的に求めた場合との比較を図1に示す。LCPO法と数値計算とのSA値のRMSDは 15.97\AA^2 であり、大幅な近似であるにもかかわらずよく再現されている。

また本手法により求めた、43種の分子についての水和自由エネルギーの計算値と、実験値とを比較したものを図2に示す。RMSDは 0.83 kcal/mol であり、こちらも定量的に再現されていることが示された。

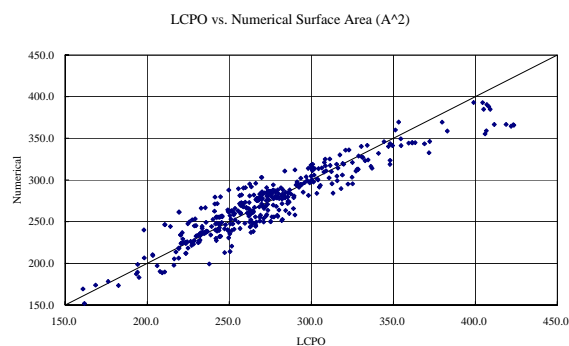


図1：LCPO法による表面積計算

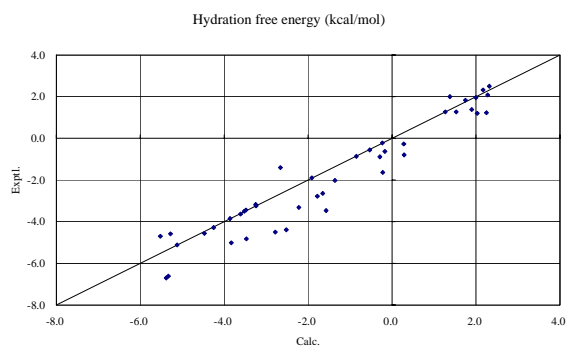


図2：水和自由エネルギーの計算値と実験値

【謝辞】本研究の一部は、科学研究費補助金(基盤研究(B):課題番号17300094)の支援を受けて行われた。

【参考文献】

- [1] Still, W. C.; Tempczyk, A.; Hawley, R. C.; Hendrickson, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6127.
- [2] Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.*, 1996, **17**, 490.
- [3] Best, S. A.; Merz, K. M. Jr.; Reynolds, C. H. *J. Phys. Chem. B*, **1997**, *101*, 10479.
- [4] Cheng, A.; Best, S. A.; Merz, K. M. Jr.; Reynolds, C. H. *J. Mol. Graph. Mod.*, **2000**, *18*, 273.
- [5] Qiu, D.; Shenkin, P. S.; Hollinger, F. P.; Still, W. C. *J. Phys. Chem. B*, **1997**, *101*, 3005.
- [6] Weiser, J.; Shenkin, P. S.; Still, W. C. *J. Comp. Chem.*, **1999**, *20*, 217.