

電荷平衡法への atom type の導入と新たなパラメータの算出

小田 彰史^{a,b*}, 広野 修一^b

^a 富山化学工業株式会社 創薬基盤研究所, 〒 930-8508 富山県富山市下奥井 2-4-1

^b 北里大学薬学部, 〒 108-8641 東京都港区白金 5-9-1

*e-mail: oadaa@pharm.kitasato-u.ac.jp

(Received: January 17, 2003; Accepted for publication: February 17, 2003; Published on Web: March 20, 2003)

分子力学法、分子動力学法によるエネルギーの計算における非結合相互作用の計算のために、各原子上の電荷を求めることは非常に重要である。このとき分子のとり配座によって電子状態は変化するため、それぞれの配座に対する電荷を計算する必要がある。配座の変化に対応し、かつ簡単に計算できる手法として Rappé らによって電荷平衡法 (QEq 法) が提唱されているが、QEq 法およびその改良法である QEq/PD 法、MQEq 法では、一つの原子に対して周囲の環境によらず一種類のパラメータを与えている。本研究では Bakowies らによって提案された QEq/PD 法に対して atom type の概念を導入し、原子の置かれた環境によって同種の原子に対しても別のパラメータを用いる方法を提唱する。また、Bakowies らによってまだ決められていない硫黄、リンについてもパラメータを決定した。これにより、硫黄、リン原子を含む分子やニトロ化合物、ヘテロ原子を含んだ共役五員環を持つ分子などに対して、QEq 法によって適切な電荷を与えることができる。

キーワード: 原子電荷, 電荷平衡法, Atom type, 分子力場

1 緒言

タンパク質や高分子などの巨大分子の構造最適化や動的性質に大きな力を発揮する分子力学法 (MM)、分子動力学法 (MD) でのエネルギーの計算において、非結合相互作用の寄与の計算は非常に重要である。特に計算機による創薬研究の主要な手法の一つであるタンパク質-リガンド複合体の結合自由エネルギー計算などにおいては、高い精度でそれらの相互作用を見積もる必要がある。非結合相互作用には大きく分けて van der Waals 力 (分散力) や静電相互作用などがあるが、後者の計算においては各原子間の静電相互作用を計算しなければならない。そこで、分子全体の電荷を各原子上に割り当て、各原子の持つ電荷を適切に計算することが必要となる。

原子電荷の計算法としては量子化学計算によって得られた静電ポテンシャルに基づいた算出法 [1–6] や結合原子同士の電気陰性度に基づいた方法 [7, 8] などが

これまでに提唱されてきた。量子化学計算に基づいて算出された原子電荷は、AMBER [9–11] などの MM 法、MD 法計算において推奨されており、分子の多極子モーメントの値なども再現可能な原子電荷である。しかし、量子化学計算による方法は計算機的に高コストであるため、特定の配座に対する電荷のみで全ての配座における電荷を代表しなければならず、配座の変化に伴って電荷を再計算することは計算資源的に不可能である。また電気陰性度に基づいた方法は迅速に計算できるものの、各原子同士の直接の結合のみに基づいているため、Gasteiger らによる電荷 [7] では配座が変化しても電荷が変化せず、Cho らによる電荷 [8] でも結合原子間の距離の変化にしか対応しない。分子力学、分子動力学計算で最も興味のある配座変化は結合周りの二面角の変化であるので、これらの電荷では不十分である。そこで、配座の変化に伴って適切に電荷を変化させることができ、なおかつ分子力学、分子動力学計算の各ステップごとに迅速に電荷を再計算でき

る新たな手法が必要となる。

このような要求から、Rappé と Goddard によって電荷平衡法 (QE_q) による電荷算出法が提唱された [12]。この手法は電気陰性度、イオン化ポテンシャル、電子親和力などを用いて電荷を計算する手法であり、計算式中の二中心クーロン積分項が原子間距離によって変化することから配座の変化に伴って電荷を変化させることが可能となっている。また、計算機的にも連立方程式を解くだけで電荷が算出できるため、量子化学計算による電荷などに比較して非常に迅速な計算が可能である。しかし、Rappéらの手法による二中心クーロン積分の計算において原子間距離が近い場合には適切な値が計算できないという報告があり [12, 13]、この問題を解決するための方法として、二中心クーロン積分計算に半経験的分子軌道法で使用される経験的な取り扱いを導入することが提唱されている [13, 14]。これによって数値的に妥当で、かつ高速な二中心クーロン積分の計算が可能になっている。しかし、Rappéらの手法やその改良法において、電荷を計算する際に用いられるパラメータは原子の種類によって決定されており、その原子の置かれている環境については全く考慮されていない。例えば窒素についてはアミノ窒素やアミド窒素などに対してすべて同じパラメータを用いるため、ニトロメタンなどの分子に対して適切な電荷を与えることができない [13]。これらの事実は、原子をその置かれた環境によって区別し、別のパラメータを導入する必要性を示唆している。そこで本研究では、二中心クーロン積分計算に大野-Klopman 式 [15, 16] を用いた Bakowies らによる QE_q/PD 法 [13] を元に、分子内の各原子に対して原子の種類だけではなく分子内での環境に応じた atom type に分けて扱う方法について提唱する。同時に、それぞれの atom type に対応するパラメータについても算出する。

2 計算

2.1 QE_q 法

QE_q 法では、エネルギーをまず

$$E(X) = \sum_I^X E_I + \sum_{I < J}^X \sum_J^X E_{IJ} \quad (1)$$

のように一中心項と二中心項に分け、さらに一中心項を電荷に関する関数として

$$E_I = E_I^0 + q_I \left(\frac{\partial E}{\partial q_I} \right)_0 + \frac{1}{2} q_I^2 \left(\frac{\partial^2 E}{\partial q_I^2} \right)_0 \quad (2)$$

と展開する。ここで、Mulliken 定義の原子の電気陰性度

$$\chi_I^0 = \frac{1}{2}(IP_I + EA_I) = \left(\frac{\partial E}{\partial q_I} \right)_0 \quad (3)$$

と、イオン化ポテンシャルと電子親和力の差

$$J_{II} = IP_I - EA_I = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial q_I^2} \right)_0 \quad (4)$$

を用いることで一中心項は

$$E_I = E_I^0 + \chi_I^0 q_I + \frac{1}{2} J_{II} q_I^2 \quad (5)$$

と表される。また、二中心項は単純なクーロン相互作用として

$$E_{IJ} = J_{IJ} q_I q_J \quad (6)$$

とすると、エネルギーは

$$E(X) = \sum_I^X \left(E_I^0 + \chi_I^0 q_I + \frac{1}{2} J_{II} q_I^2 \right) + \sum_{I < J}^X \sum_J^X J_{IJ} q_I q_J \quad (7)$$

となる。ここで、(3) 式と同様に、分子中での原子の電気陰性度を求めると

$$\chi_I = \frac{\partial E}{\partial q_I} = \chi_I^0 + J_{II} q_I + \sum_J^X J_{IJ} q_J \quad (8)$$

となり、

$$\chi_1 = \chi_2 = \dots = \chi_N \quad (9)$$

と

$$q_{total} = \sum_I^N q_I \quad (10)$$

より、連立方程式

$$\mathbf{CQ} = \mathbf{D} \quad (11)$$

が得られ、これを解くことで原子電荷が得られる。ここで

$$C_{1J} = 1 \quad (12)$$

$$C_{IJ} = J_{IJ} - J_{II} \quad \text{for } I \geq 2$$

であり、

$$D_1 = q_{total} \quad (13)$$

$$D_I = \chi_I^0 - \chi_1^0 \quad \text{for } I \geq 2$$

である。

これら行列要素の計算には電気陰性度と一中心、二中心のクーロン積分が不可欠である。本研究では、今回導入した atom type に属する原子以外の水素、炭素、窒素、酸素原子の電気陰性度と一中心クーロン積分として、Bakowies らによる修正された QEq/PD 法のパラメータ [13] を使用した。また、原子 I と J による二中心クーロン積分としては以下に示す大野-Klopman 式 [15, 16] によって求める。

$$J_{IJ} = \frac{1}{\sqrt{R_{IJ}^2 + \left(\frac{1}{2J_{II}} + \frac{1}{2J_{JJ}} \right)^2}} \quad (14)$$

ここで J_{II} , J_{JJ} はそれぞれ原子 I , J の一中心クーロン積分を、 R_{IJ} は二原子間の距離を示す。

2.2 パラメータ化

本研究では Bakowies らの用いた原子種に加えて atom type の概念を導入し、それぞれに電気陰性度と一中心クーロン積分のパラメータを与えることによって原子電荷を求めた。これらのパラメータとしては実験値を用いることも可能であるが、例えば原子の状態での電気陰性度と分子中における様々な環境下での原子の電気陰性度では異なると考えられるため、量子化学計算によって得られた電荷を元にしてこれらのパラメータを決定する。具体的には、これらのパラメータを用いて QEq 法計算を行った結果得られた原子電荷が、基底関数として 6-31G** を使用した制限 *ab initio* Hartree-Fock 法による静電ポテンシャルを元にした電荷 (以下 HF-ESP) [1] に近くなるように最小二乗法によってパラメータの最適化を行った。計算に使用した化合物を Table 1 に示す。これらの化合物の構造は、基底関数として 6-31G** を用いた制限 *ab initio* Hartree-Fock (RHF) 法によって構造最適化を行って決定した。これらの分子中の原子に与える atom type としてはカルボン酸イオンの炭素 (Cco2)、ピロール環に代表される非局在化した孤立電子対を持つ窒素を含んだ芳香族五員環中の窒素 (pyrroleN)、アンモニウムイオンの中心窒素 (Nium)、ニトロ基の窒素 (Nno2)、フラン環をはじめとする酸素を含んだ芳香族五員環における非局在化した孤立電子対を持つ酸素 (furanO)、ハロゲンと結合していない三価のリン (P)、五価のリン (P5)、ハロゲンと結合した三価のリン (Phal)、二価の硫黄

(S)、六価の硫黄 (S6)、チオフェン環に代表される硫黄を含んだ芳香族五員環中の非局在化した非共有電子対を持つ硫黄 (thiopheneS)、塩素 (Cl)、臭素 (Br) の 13 種類を導入した。これらの atom type に属する原子を持つ化合物をそれぞれ Table 2 に示した。これらの atom type については、Bakowies らによってパラメータが決定されていない原子 (リン、硫黄、ハロゲン) や QEq/PD 法では正しく電荷を割り当てることができなかった分子に特徴的な原子 (Nno2) [13]、我々の以前の研究で従来のパラメータでは正しく電荷を割り当てることができないと判明した分子中で非局在化した孤立電子対を持つ原子 (pyrroleN, furanO, thiopheneS) [17]、生体分子において重要なイオンにおける中心的な原子 (Cco2, Nium) を選んだ。また、比較のため中野らによる西本-又賀式および大野-Klopman 式を用いた MQEq 法 [6] による電荷 (それぞれ MQEq (NM), MQEq (OK) と略す) についても求め、さらに中性分子については ArgusLab 3.0 [18] を用いて求めた QEq 電荷を、リン、硫黄、塩素、臭素を含まない化合物については atom type を導入する以前の QEq/PD 法による電荷を求めた。また、双極子モーメントの実験値は文献 [19, 20] から得た。

ab initio HF/6-31G** 法による構造最適化、HF-ESP 電荷の計算には GAMESS US を使用した [21]。また、原子電荷による双極子モーメントの計算には SYBYL 6.8 を使用した [22]。これらの計算は IRIX release 6.5 を OS とする SGI 社の Octane で実行した。

3 結果および考察

本研究で得られたパラメータを Table 3 に示す。また、これらのパラメータを用いた QEq 法によって得られた電荷を、HF-ESP 電荷と比較した結果を Figure 1 に示す。ここで比較のため、MQEq (NM) 法、MQEq (OK) 法、QEq 法、従来の QEq/PD 法のそれぞれについても図示した。また、各手法によって得られた原子電荷の HF-ESP 電荷に対する RMSD と相関係数についても Table 4 に示した。図、表ともに、本研究で得られたパラメータを用いた QEq/PD 法と MQEq (NM)、MQEq (OK) 法については全 153 化合物、QEq 法については 120 化合物、従来の QEq/PD 法については 55 化合物についての結果となっている。これらの結果から、新たに得られたパラメータを用いた QEq/PD 法では、RMSD、相関係数ともに最も HF-ESP 電荷の値を

Table 1. Compounds for parameterization in this study. Numbers of unneutral compounds, whose QEq charges can not be calculated by ArgusLab, are described by italic letter, and the underlined compounds contain atoms other than H, C, N and O.

No.	compound	No.	compound	No.	compound
<u>1</u>	1,1,1-trichloroethane	<u>52</u>	dimethylphosphinothious acid	<u>103</u>	p-bromochlorobenzene
2	1,1,4,4-tetramethylpiperazine-1,4-dium	<u>53</u>	dithienylethanedione	<u>104</u>	p-bromonitrobenzene
<u>3</u>	1,1-dichloro-cyclopropane	<u>54</u>	ethane-1,2-disulfonic acid	<u>105</u>	p-chlorobenzoic acid ion
<u>4</u>	1,1-dichloro-ethylene	<u>55</u>	ethane-1,2-disulfonic acid ion	<u>106</u>	p-chloronitrobenzene
<u>5</u>	1,2,5-thiadiazole	<u>56</u>	ethanesulfonic acid	<u>107</u>	phenylphosphonic dichloride
6	1,2-dimethyltriazan-1-ium	<u>57</u>	ethanesulfonic acid ion	<u>108</u>	phenylphosphonous dibromide
<u>7</u>	1,3,4-thiadiazole	58	formic acid ion	<u>109</u>	phenylphosphonous dichloride
<u>8</u>	1-bromo-2-chloro-ethane	59	fumaric acid ion	<u>110</u>	phosphane imide
<u>9</u>	1-bromo-propane	60	furan	<u>111</u>	phosphane oxide
<u>10</u>	1-chloro-propane	61	furazan	<u>112</u>	phosphane sulfide
11	1H-indazole	62	furfural	<u>113</u>	phosphenic acid
<u>12</u>	2,2-dimethyltriazan-2-ium	63	furfuryl alcohol	<u>114</u>	phosphenous acid
<u>13</u>	2-bromo-2-methyl-propane	64	furoic acid	<u>115</u>	phosphine
<u>14</u>	2-chloro-2-methyl-propane	65	furoic acid ion	<u>116</u>	phosphorane
<u>15</u>	3-chloro-propyne	66	hexamethyldiazane-1,2-dium	<u>117</u>	phosphoric acid
16	4H-1,2,4-triazole	<u>67</u>	hydrogen sulfide	<u>118</u>	phosphoric trichloride
17	7H-purine	68	imidazole	<u>119</u>	phosphoronitridic dichloride
18	acetic acid ion	69	indole	<u>120</u>	phosphorothioic trichloride
19	acrylic acid ion	70	isobenzofuran	<u>121</u>	phosphorous acid
20	ammonium ion	71	isoindole	<u>122</u>	phosphorous oxybromide
21	aziridinium ion	72	isooxazole	<u>123</u>	phosphorous oxychloride
<u>22</u>	benzenesulfonamide	<u>73</u>	isothiazole	<u>124</u>	phosphorous tribromide
<u>23</u>	benzo[b]thiophene	<u>74</u>	lactic acid ion	<u>125</u>	phosphorous trichloride
<u>24</u>	benzo[c]thiophene	75	maleic acid ion	126	picric acid
25	benzofuran	<u>76</u>	methanedisulfonic acid	<u>127</u>	p-nitrobenzoic acid ion
26	benzoic acid ion	<u>77</u>	methanedisulfonic acid ion	128	p-nitrotoluene
27	betaine	<u>78</u>	methanesulfonamide	129	proline ion
<u>28</u>	bromoacetyl chloride	<u>79</u>	methanesulfonic acid	<u>130</u>	propanic acid ion
<u>29</u>	bromo-benzene	<u>80</u>	methanesulfonic acid ion	<u>131</u>	propynoic acid ion
<u>30</u>	bromochloromethane	<u>81</u>	methanethiol	132	pyrazole
<u>31</u>	bromo-ethane	<u>82</u>	methyl thiocyanate	133	pyrrole
<u>32</u>	bromo-ethene	<u>83</u>	methyl (phenyl) phosphane	<u>134</u>	succinic acid ion
<u>33</u>	bromomethane	84	methyl-ammonium	<u>135</u>	sulfone
34	chloro phenylthio phosphine	85	methylene-ammonium	<u>136</u>	taurine
<u>35</u>	chlorobenzene	<u>86</u>	methylene-phosphane	<u>137</u>	taurine ion
<u>36</u>	chlorocyclohexane	<u>87</u>	methylphenyl sulfone	<u>138</u>	tetrahydro-thiophene 1,1-dioxide
<u>37</u>	chlorocyclopentane	<u>88</u>	methylphosphine	<u>139</u>	tetramethylammonium
<u>38</u>	chlorocyclopropane	<u>89</u>	methylthiirane	<u>140</u>	thenoic acid
<u>39</u>	chloroethane	90	minaline	<u>141</u>	thenoic acid ion
<u>40</u>	chloroethene	91	minaline ion	<u>142</u>	thenoin
<u>41</u>	chloroethyne	92	N,N,N-trimethylanilinium	<u>143</u>	thiazole
<u>42</u>	chloromethane	93	nitrobenzene	<u>144</u>	thietane
43	choline	94	nitroethene	<u>145</u>	thiirane
<u>44</u>	cis-1,2-dichloro-ethylene	95	nitroethylene	<u>146</u>	thiophene
<u>45</u>	cyanophosphoric acid	96	nitroglycerin	<u>147</u>	thioxo-methanone
<u>46</u>	cysteine	97	nitroglycol	<u>148</u>	trichloromethane
<u>47</u>	dibromomethane	98	nitromethane	<u>149</u>	trichloronitromethane
<u>48</u>	dichloromethane	99	nitrooxymethane	<u>150</u>	triethylphosphine
<u>49</u>	diethyl sulfone	100	oxalic acid ion	<u>151</u>	trimethylammonium
<u>50</u>	dimethyl sulfide	101	oxazole	<u>152</u>	trimethylphosphine
<u>51</u>	dimethyl sulfone	<u>102</u>	p-bromobenzoic acid ion	<u>153</u>	ypperite

Table 2. Compounds for parameterization of each atom type. The meanings of the italics and the underlinings are the same as in Table 1.

atom type	compound
Cco2	<i>18, 19, 26, 27, 58, 59, 65, 74, 75, 91, 100, <u>102, 105</u>, 127, 129, 130, 131, 134, <u>141</u></i>
pyrroleN	11, 16, 17, 68, 69, 71, 90, <i>91</i> , 132, 133
Nium	2, 6, <i>12, 20, 21, 27, 43, 66, 84, 85, 92, 129, <u>137, 139, 151</u></i>
Nno2	93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, <u>104, 106</u> , 126, <i>127</i> , 128, <u>149</u>
furanO	25, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 70, 72, 101
P	<u>83, 86, 88, 114, 115, 121, 150, 152</u>
P5	<u>45, 107, 110, 111, 112, 113, 116, 117, 118, 119, 120</u>
Phal	<u>34, 108, 109, 122, 123, 124, 125</u>
S	<u>34, 46, 50, 52, 67, 81, 82, 89, 112, 135, 144, 145, 147, 153</u>
S6	<u>22, 49, 51, 54, 55, 56, 57, 76, 77, 78, 79, 80, 87, 136, 137, 138</u>
thiopheneS	<u>5, 7, 23, 24, 53, 73, 140, <i>141</i>, 142, 143, 146</u>
Cl	<u>1, 3, 4, 8, 10, 14, 15, 28, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 48, 103, <i>105, 106, 107, 109, 118, 119, 120, 123, 125, 148, 149, 153</i></u>
Br	<u>8, 9, 13, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 47, <i>102, 103, 104, 108, 122, 124</i></u>

再現していることがわかる。また、その他の手法の中では MQEq (OK) 法が HF-ESP 電荷に近い値を与えるが、一方で MQEq (NM) 法は HF-ESP 電荷と比較して絶対値の小さい原子電荷を算出しており、HF-ESP 電荷と最も異なる値を与えた。さらに MQEq (NM) 法は元の QEq 法よりも劣る結果を与えていることから、HF-ESP 電荷を再現するための手法としては MQEq (NM) 法は不適切である可能性が示唆される。

また、MQEq (OK) 法と QEq/PD 法はともに二中心積分に大野-Klopman 式 [15, 16] を用いている手法であるが、今回計算した化合物に対しては MQEq (OK) 法

のほうがより HF-ESP 電荷に近い電荷を与えている。これは、QEq/PD 法のパラメータを決定する際に [13]、pyrrole や furan、ニトロ化合物などを考慮していないためではないかと考えられる。このように、パラメータ化の際に考慮されていない化合物群について計算する場合には、Rappé らによるパラメータ [12] のほうが汎用性があることがわかる。従って、新たな化合物群について精度良く電荷を求めるためには、本研究で行ったようなパラメータ化を行うことがより望ましいと考えられる。

Table 3. New atomic parameters for QEq method.

atom type	Cco2	pyrroleN	Nium	Nno2	furanO	P	P5
χ_I^0/eV	4.11191	5.70294	5.40759	4.99816	7.36514	5.84081	3.41158
J_{II}/eV	11.34882	12.34358	11.24292	11.14819	21.15583	9.68101	10.18107

atom type	Phal	S	S6	thiopheneS	Cl	Br
χ_I^0/eV	4.95646	5.33059	3.91450	3.68276	5.13100	5.00760
J_{II}/eV	5.83856	4.83244	9.84671	21.49072	6.73716	10.33114

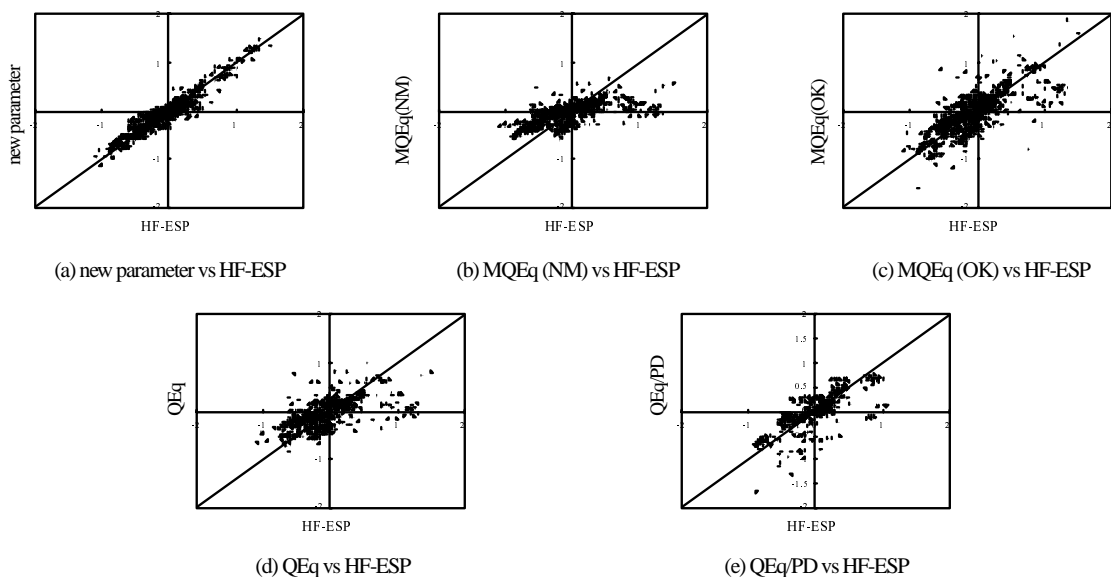


Figure 1. Comparison between atomic charges calculated by QEq and HF-ESP methods. The HF-ESP charges are shown in the horizontal axis and the QEq charges are in the vertical axis.

Table 4. RMSD and correlation between QEq and HF-ESP charges.

	new parameter	MQEq (NM)	MQEq (OK)	QEq	QEq/PD
RMSD	0.112	0.282	0.231	0.257	0.255
correlation	0.956	0.700	0.809	0.673	0.770

次に、各 atom type を持つ化合物群 (Table 2 のそれぞれのグループ) に対して、それぞれの手法が与えた原子電荷の値と HF-ESP 電荷との RMSD および相関係数を求めた。その結果を Table 5 と Figure 2 に示す。RMSD、相関係数ともに、本研究で決定したパラメータを用いた QEq/PD 法がすべての化合物群において最も HF-ESP 電荷をよく再現していた。特に P5 や S6 のグループに属する化合物に対しては、従来の手法では 4 種類すべてで HF-ESP 電荷と大きく異なる電荷しか得られていない (RMSD が 0.3 以上) のに対して、本研究で決定したパラメータを用いた場合は他の化合物と同程度の RMSD、相関係数を持つ電荷が得られている。これは、五価のリンと六価の硫黄に対する atom type の導入が不可欠であることを示唆している。また、ハロゲンやニトロ化合物についても同様のことが言える。

Table 6 と Figure 3 に、実験的に双極子モーメントが得られている化合物に対して、それぞれの手法で求めた原子電荷を持つときの分子の双極子モーメントの

実験値に対する RMSD および相関係数について記した。化合物数は QEq/PD 法では 8 化合物、それ以外の手法では 49 化合物に対する結果について示している。また、Table 7 と Figure 4 に各 atom type のグループごとに双極子モーメントの実験値と計算値の RMSD について、比較を行ったグループに関してのみ記した。硫黄、リン、ハロゲンのパラメータがないためにデータの少ない従来の QEq/PD 法を除いて、今回得られたパラメータを用いた QEq/PD 法が最もよく実際の双極子モーメントを再現している。MQEq (NM)、MQEq (OK)、QEq 法によって得られた双極子モーメントはすべて実験値に比べて大きな値になる傾向があり、さらに実験値との相関係数、RMSD とともに非常に悪い値となっているため、これらの手法は双極子モーメントの計算に対しては不適切であることが示唆されている。また、各 atom type グループごとに化合物を分類した場合の結果から、三価のリンや硫黄 (二価、六価ともに) を含んだ化合物の双極子モーメントを求める際には従来の手法でも比較的妥当な値が得られるものの、

Table 5. RMSD and correlations between QEq and HF-ESP charges for each compound group. Correlation coefficients are in parentheses.

	new parameter	MQEq (NM)	MQEq (OK)	QEq	QEq/PD
Cco2	0.158 (0.968)	0.385 (0.885)	0.195 (0.949)	0.276 (0.841)	0.267 (0.920)
pyrroleN	0.143 (0.919)	0.236 (0.823)	0.206 (0.809)	0.189 (0.822)	0.255 (0.751)
Nium	0.103 (0.951)	0.243 (0.743)	0.180 (0.861)	0.291 (0.736)	0.244 (0.723)
Nno2	0.102 (0.970)	0.331 (0.666)	0.250 (0.806)	0.300 (0.710)	0.363 (0.556)
furanO	0.116 (0.925)	0.197 (0.751)	0.205 (0.795)	0.177 (0.772)	0.166 (0.831)
P	0.091 (0.926)	0.116 (0.911)	0.172 (0.880)	0.136 (0.848)	- (-)
P5	0.118 (0.972)	0.352 (0.760)	0.379 (0.791)	0.335 (0.752)	- (-)
Phal	0.085 (0.892)	0.135 (0.763)	0.230 (0.775)	0.172 (0.791)	- (-)
S	0.121 (0.900)	0.178 (0.780)	0.162 (0.857)	0.141 (0.860)	- (-)
S6	0.095 (0.985)	0.460 (0.640)	0.309 (0.862)	0.422 (0.608)	- (-)
thiopheneS	0.123 (0.911)	0.218 (0.673)	0.214 (0.717)	0.196 (0.698)	- (-)
Cl	0.107 (0.893)	0.213 (0.536)	0.275 (0.621)	0.239 (0.553)	- (-)
Br	0.127 (0.878)	0.214 (0.572)	0.229 (0.679)	0.210 (0.606)	- (-)

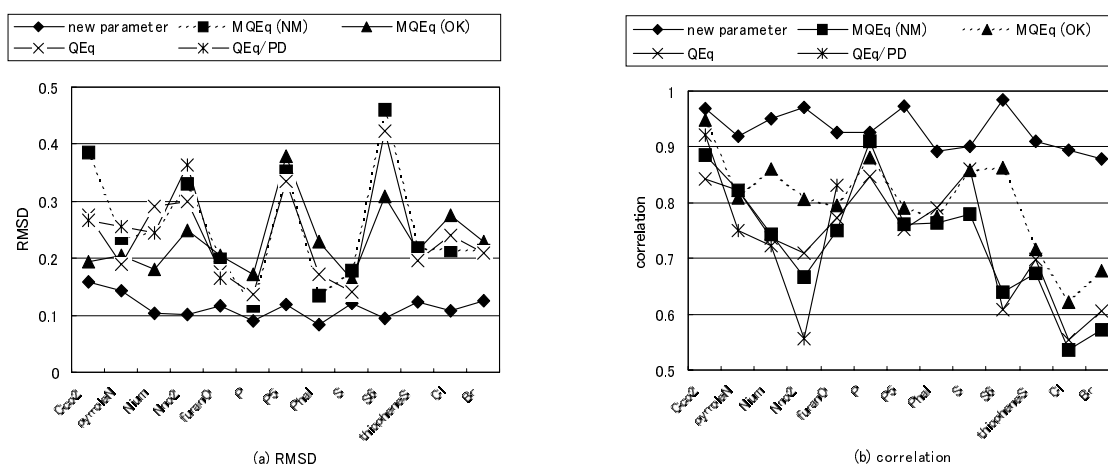


Figure 2. RMSD and correlations between QEq methods and HF-ESP.

Table 6. RMSD and correlations between experimental and calculated dipole moment.

	new parameter	MQEq (NM)	MQEq (OK)	QEq	QEq/PD
RMSD	0.853	2.659	3.138	2.729	1.370
correlation	0.737	0.372	0.273	0.302	0.859

ニトロ化合物やチオフェン、ハロゲン化物などに対しては Rappé らのパラメータでは限界があることがわかる。特に、MQEq (NM) 法と MQEq (OK) 法 (パラメータは同じだが、二中心積分の算出式が異なる) で

類似した傾向を示していることは、双極子モーメントの算出については二中心積分の計算法よりもパラメータのほうが重要であることを示唆している。

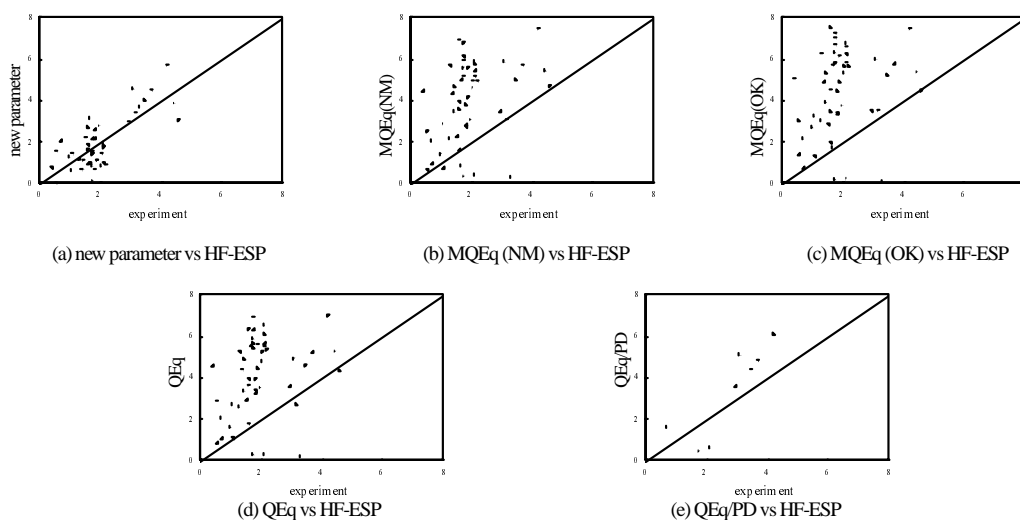


Figure 3. Correlation between calculated and experimental dipole moments. The experimental dipole moments are shown in the horizontal axis and those calculated by QEq methods are in the vertical axis.

Table 7. RMSD between experimental and calculated dipole moment.

	new parameter	MQEq (NM)	MQEq (OK)	QEq	QEq/PD
pyrroleN	1.764	1.527	1.689	1.603	1.392
Nno2	1.186	2.503	2.577	1.938	1.568
furanO	0.053	1.047	1.128	1.074	0.805
P	0.741	0.253	0.607	0.184	-
S	0.901	0.763	1.341	1.138	-
S6	1.152	0.729	0.681	0.639	-
thiopheneS	0.660	2.041	2.238	2.180	-
Cl	0.452	3.713	4.359	3.802	-
Br	1.035	2.857	3.519	3.055	-

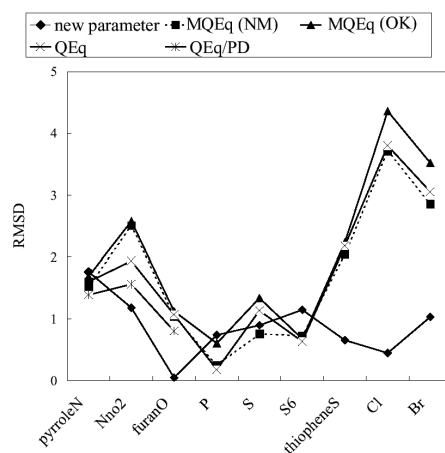


Figure 4. RMSD between calculated and experimental dipole moments.

4 まとめ

本研究では、QEq 法に atom type の概念を導入し、さまざまな化合物に対して妥当な原子電荷を算出する方法について提案した。その結果、従来の QEq 法では HF-ESP 電荷と比較して妥当な電荷の得られなかったニトロ化合物やハロゲン化物、リンや硫黄を含んだ化合物についても、*ab initio* 量子化学計算で得られた原子電荷に近い値を得ることができるようになった。QEq 法は計算コストを要しない手法であるため、本研究で得られたパラメータを用いることによって迅速かつ正確な原子電荷計算が可能になるのではないかと期待できる。これにより、MM 計算による構造最適化や MD シミュレーションの際に、配座変化に対応して高速に原子電荷が計算できる。特に、タンパク質とリガンドの結合に関する自由エネルギー計算などに MD シミュレーションの結果を用いる場合、静電相互作用が MD 計算によって得られたトラジェクトリに多大な影響を与えるため、様々な配座に対する精密なエネルギー計算が必要となる。従来は計算機資源の問題によって単一の配座での原子電荷を用いざるを得なかったが、本研究で得られた結果を用いることによって静電相互作用をより精密に計算することが可能となり、精度の向上が期待できる。さらには、数多くのリガンドの様々な配座についてエネルギーを計算する必要があるヴァーチャルスクリーニングなど、大量の化合物を迅速に取り扱う必要のある創薬研究、材料研究においても非常に有用な手法となりうる。

参考文献

- [1] U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Comput. Chem.*, **5**, 129-145 (1984).
- [2] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen, D. A. Case, *J. Comput. Chem.*, **7**, 230-252 (1986).
- [3] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell, P. A. Kollman, *J. Phys. Chem.*, **97**, 10269-10280 (1993).
- [4] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9620-9631 (1993).
- [5] T. Fox, P. A. Kollman, *J. Phys. Chem.*, **102**, 8070-8079 (1998).
- [6] P. Cieplak, W. D. Cornell, C. I. Bayly, P. A. Kollman, *J. Comput. Chem.*, **16**, 1357-1377 (1995).
- [7] J. Gasteiger, M. Marsili, *Tetrahedron*, **36**, 3219-3228 (1980).
- [8] K.-H. Cho, Y. K. Kang, K. T. No, H. A. Sheraga, *J. Phys. Chem.*, **105**, 3624-3634 (2001).
- [9] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 765-784 (1984).
- [10] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5179-5197 (1995).
- [11] J. Wang, P. Cieplak, P. A. Kollman, *J. Comput. Chem.*, **21**, 1049-1074 (2000).
- [12] A. K. Rappé, W. A. Goddard III, *J. Phys. Chem.*, **95**, 3358-3363 (1991).
- [13] D. Bakowies, W. Thiel, *J. Comput. Chem.*, **17**, 87-108 (1996).
- [14] T. Nakano, T. Kaminuma, M. Uebayasi, Y. Nakata, *Chem-Bio Informatics Journal*, **1**, 35-40 (2001).
- [15] K. Ohno, *Theoret. Chim. Acta (Berl.)*, **2**, 219 -227 (1964).
- [16] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3300-3303 (1965).
- [17] (a) A. Oda, S. Hirono, in preparation. (b) 小田彰史, 広野修一, 日本化学会第 83 春季年会, 1PB-168 (2003).
- [18] ArgusLab 3.0, Planaria Software, Seattle, 2002.
- [19] Kagaku Binran 4th Edition, eds. the Chemical Society of Japan (Maruzen, Tokyo, 1993) II-575.
- [20] P. Olavi, I. Virtanen, P. Ruostesuo, *Suomen Kemistilehti B*, **44**, 18 (1971).
- [21] M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.*, **14**, 1347-1363 (1993).
- [22] SYBYL 6.8, Tripos Inc., St. Louis, 2001.

The Introduction of Atom Types and Calculations of New Parameters for Charge Equilibrium Method

Akifumi ODA^{a,b*} and Shuichi HIRONO^b

^aDiscovery Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd., 2-4-1 Shimookui, Toyama 930-8508, Japan

^bSchool of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

**e-mail*: oada@pharm.kitasato-u.ac.jp

The calculations of atomic charges play important roles in the non-bonded interaction terms of energy functions of molecular mechanics (MM) and molecular dynamics (MD) methods. In this study, we introduce atom types for the charge equilibrium method (QEq method), which can be easily calculated and can derive different charges for different conformations. Since this method requires one-center Coulombic terms and electronegativities as parameters, we determine these parameters by using 153 compounds. We also determined the parameters for carboxylic acid ion carbon, pyrrole nitrogen, ammonium ion nitrogen, nitro nitrogen, furan oxygen, trivalent and quintivalent phosphorus, bivalent and sexivalent sulfur, thiophene sulfur, chlorine and bromine, see Table 3. Using these atom types and parameters, appropriate atomic charges can be obtained for various molecules by the QEq method and, thus, more accurate molecular energy becomes available in MM and MD.

Keywords: Atomic charge, Charge equilibrium method, Atom type, Molecular mechanics