

【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(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 への導入[2,3]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、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】GB/SA モデルにおいて、溶媒和自由エネルギーは以下の式で表される。

$$G_{sol} = G_{pol} + G_{nonpol} = G_{pol} + G_{cav} + G_{vdW}$$

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

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

ここで 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[4]により求めた。また SA は、近似解析式とパラメータ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 Linear Combination of Pairwise Overlap(LCPO)法[5]を用いて求めた。

得られた計算値と実験値との比較は、気相中での最適化構造による溶媒和自由エネルギーの比較だけでなく、溶媒効果を導入した構造最適化計算も行いそれぞれのエネルギーの比較も行った。

計算結果の詳細については、当日報告する。

【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] Best, S. A.; Merz, K. M. Jr.; Reynolds, C. H. *J. Phys. Chem. B*, **1997**, *101*, 10479.
- [3] Cheng, A.; Best, S. A.; Merz, K. M. Jr.; Reynolds, C. H. *J. Mol. Graph. Mod.*, **2000**, *18*, 273.
- [4] Qiu, D.; Shenkin, P. S.; Hollinger, F. P.; Still, W. C. *J. Phys. Chem. B*, **1997**, *101*, 3005.
- [5] Weiser, J.; Shenkin, P. S.; Still, W. C. *J. Comp. Chem.*, **1999**, *20*, 217.