

CRK を用いたタンパク質分極力場の開発 溶液中オリゴペプチドの MD 計算への応用

伊勢川美穂、加藤重樹

京大院理

古典的分子動力学計算はタンパク質など生体分子のダイナミクス解明に重要な役割を果たしてきた。また、動力学計算で使用される分子力場はより高い精度で系の性質を再現するために改良が重ねられている。その中の一つとして電子分極の効果を加味したモデル(point dipole, fluctuating charge, Drude oscillator) が提案されてきた。これら、分極力場の必要性は孤立した水分子の双極子モーメントに対し、液相では大きく増大していることから明らかであり、また、タンパク質における二次構造の安定性に分子内水素結合が関与しており、これらの評価にも重要であると考えられる。

この研究では Charge response kernel (CRK)^[1] という *ab initio* 計算から求められる分極パラメータを MD 計算に適用することで、これまでの溶媒のみならず、ペプチドやタンパク質自身が作る静電場の影響を受け変動する電荷密度の記述が可能になっている。電荷及び CRK は相補的なパラメータであり、孤立分子の双極子モーメントを良く再現する、2 次の Møller-Plesset 摂動論における波動関数から決められている。関数系は基本的に bonded、non-bonded interaction とともに AMBER のものを適用し、CRK に関して有効な静電ポテンシャルについては新たに設定した。

力場に求められる重要な性質の一つとして、ポテンシャル面上の安定構造を再現することが挙げられる。コンフォメーション変化に伴う相対エネルギーは Coulomb と Dihedral angle 項が支配的である。従って、後者について *ab initio* 計算(HF 6-31G**//MP2 6-31G**)から得られた相対エネルギーを再現するように、アラニンジペプチドの主鎖に対して Fourier 係数を最適化した。さらに、ジペプチドに対して最適化されたパラメータをテトラペプチドに適用した結果、*ab initio* 計算からの RMSD は、相対エネルギー及びこの力場で最適化された構造の主な dihedral angle について小さく、移植性を確認することができた。また、RMSD が大きく出た他のアミノ酸ジペプチドについては、側鎖についても最適化を行なっている。

こうして得られた分極力場の応用として、水溶液中のペプチドの MD 計算を、水に対しても分極モデルを用いて実行した。Fig. 1 は水溶液中のテトラペプチドの双極子モーメントの分布であり、左側の分布は分子内分極と溶媒による分極が双方考慮されていない分布、中央は前者のみ、右は両方考慮されている分布である。双極子モーメントは水溶液中で顕著に増大し、分布の最大値に属す構造について Reference interaction site model (RISM) SCF 計算を行った結果、類似した値が得られた。

[1] Morita, A. ; Kato, S. J. Am. Chem. Soc. **1998**, *19*, 4021

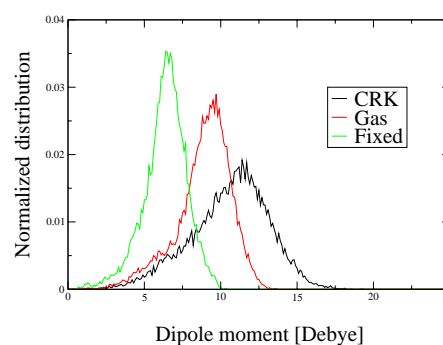


Fig.1