

論文の内容の要旨

応用生命工学専攻

平成 18 年度博士課程進学

氏 名 城野 亮太

指導教員名 清水 謙多郎

論文題目 マルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法による生体分子の自由エネルギー計算

【序】

分子動力学法は運動方程式を逐次的に解くことで、分子の時間発展や、自由エネルギーなどの熱力学量を直接計算する手法である。現在では、計算機の進歩により原子レベルでの自然現象を解明するための有力な手法となっている。特にバイオインフォマティクス分野では、生体分子の振る舞いを解き明かすことは、創薬・食品などを通して健康的な生活に貢献するだけでなく、生命を理解するためのひとつのアプローチであるため、非常に注目されている。

分子動力学法による研究にはいくつかの解決すべき問題がある。そのなかで最も重要なものは力場の正確さである。全原子分子動力学法で用いられる古典力学近似の力場パラメータはシミュレーションの成否を決める鍵であるが、特にタンパク質の構成要素であるアミノ酸の配座を決定する二面角パラメータについては様々なものが混在している状況である。しかし、これらの力場がどの程度信頼できるのかはいくつかのシミュレーションを通して経験的に得られた知見によるところが多い。

その一方で *ab initio* 分子動力学法 (AIMD) は、原子核に働く力を古典力場といったパラメータを用いずに量子化学計算から直接求める手法である。従来の分子動力学法と比べ計算コストが高いが、量子化学計算によって裏づけされた精度の高い計算が可能であり、従来の量子化学計算に対しても直接分子のダイナミクスや熱力学量を計算できる点で優れている。したがって AIMD 計算を行うことで、古典力場を評価する指標を提示し、実験科学者がシミュレーションによる結果をどの程度信頼してよいかの判断基準を明示することができると思われる。

本研究は AIMD 計算において効率的な構造探索を実現するマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法の開発し、生体分子の古典力場設計の基本となっているアラニンペプチドについて適用することで、力場の指標の基本となる、隣接アミノ酸残基間の相互作用および溶媒効果を解明することを目的とした。

【マルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法の開発】

AIMD は膨大な計算時間を必要とするため、効率的な探索方法と組み合わせることが必要である。とくにローカルミニマム問題として知られるエネルギー極小構造にとらわれてしまう現象を回避することは正確な統計量を得る上で重要である。そこでエネルギー空間上でのランダムウォークを実現することでローカルミニマムに陥りにくくするマルチカノニカル法を AIMD と組み合わせたマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法を開発した。アラニンジペプチド (Ace-Ala-Nme) に適用し、通常のカノニカル AIMD シミュレーションと比べ、マルチカノニカル AIMD 計算は構造空間のほぼ全域にわたる自由エネルギー地形を構築できることを確認した(図 1)。

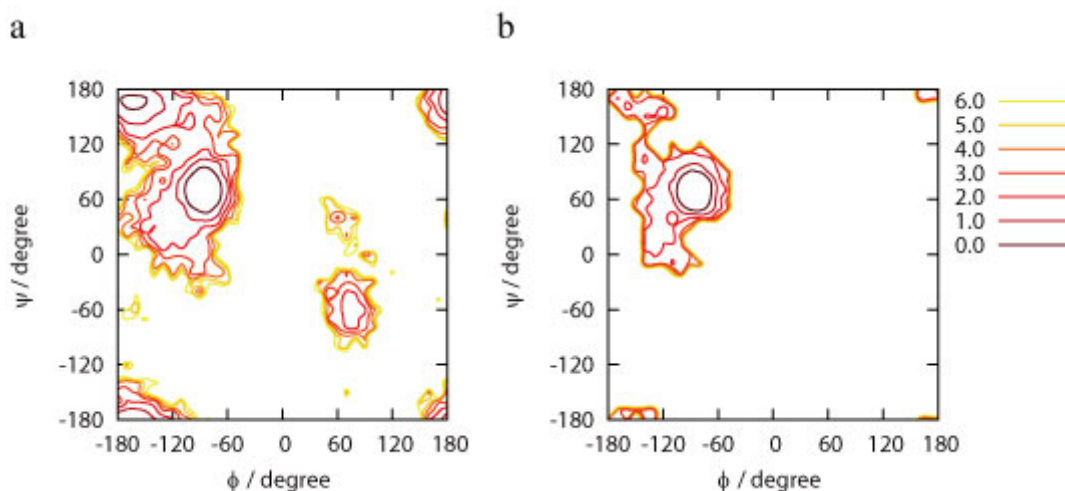


図 1 300 K における AIMD によるアラニンジペプチドの自由エネルギー地形
a : マルチカノニカルシミュレーションをカノニカル分布に変換したもの
b : カノニカルシミュレーション

【隣接残基との相互作用】

隣り合うアミノ酸の間に生じる相互作用を解明することは、蛋白質の立体構造の構築原理の解明への第一歩として重要である。アラントリペプチド(Ace-Ala-Ala-Nme)は分子内に 3 つのペプチド基を持ち、構造変化の実質的な変数となりうるのは 2 組の二面角対(ϕ_1, ψ_1) (ϕ_2, ψ_2) であり、これらの変化によって様々な構造をとる。このアラントリペプチドについてマルチカノニカル AIMD 計算と従来の古典力場 AMBER ff99 および ff99SB 力場から得られる結果を比較することで隣接残基との相互作用について知見を得ると共に古典力場

の評価を行った。

アラニントリペプチドの安定な構造は、2組の二面角対が共に同じ構造をとった $C7_{eq}$ - $C7_{eq}$ 構造、 $C5$ - $C5$ 構造および α_R - α_R 構造(β ターン Type I, III)に分類された。特に $C7_{eq}$ 構造は最も安定な構造であった。 $C7_{eq}$ - $C7_{eq}$ および $C5$ - $C5$ 構造が安定であることはアラニンジペプチドで $C7_{eq}$ や $C5$ 構造が安定であることから容易に理解できる。一方 α_R 構造はアラニンジペプチドでは不安定であるがアラニントリペプチドの α_R - α_R 構造(β ターン Type I, III)は末端算期間で水素結合を形成することによって安定化していた(図 2)。 β ターン Type II は二面角対が P_{II} - α_L の構造であり、 β ターン Type III から二つのアラニン残基間にあるペプチド基を 180 度回転することによって得られるが、AIMD 計算では観測できなかった。一方で古典力場 AMBER ff99SB ではわずかではあるが P_{II} - α_L 構造を観測した(図 2)。気相中では P_{II} 構造や α_L 構造の出現確率は非常に小さいことから β ターン Type II の出現頻度を正しく評価することが正確な力場設計に役立つと考えられる。

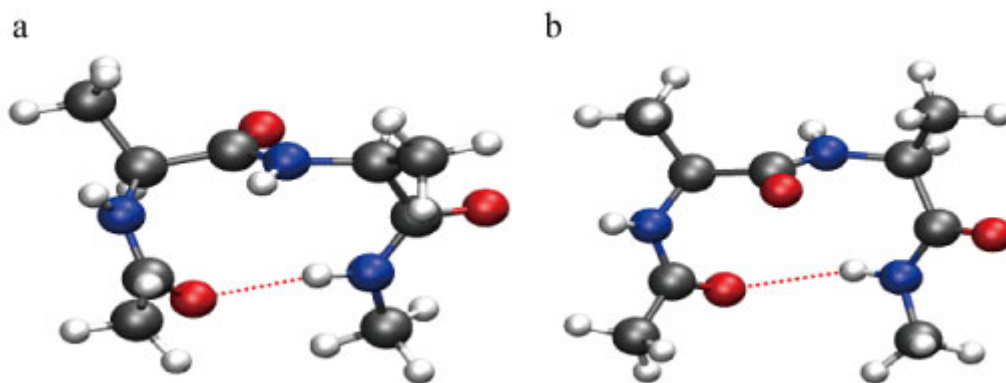


図 2 a : β ターン Type I, III (α_R - α_R 構造)
b : β ターン Type II (P_{II} - α_L)

【生体分子の溶媒効果】

生体分子はその多くが水中に存在するため、生体分子の振る舞いを計算機シミュレーションから明らかにするには生体分子と水の相互作用すなわち溶媒効果を正しく表現することが必要である。したがって水中のアラニンジペプチドについてマルチカノニカル AIMD 計算を適用することで溶媒効果に対する知見が得られると考えられる。

410 分子の TIP3P モデルで構築した半径 14.295Å の水滴中にアラニンジペプチドを配置し、1 ns のマルチカノニカル *ab initio* QM/MM 分子動力学計算を行った。アラニンジペプチドにかかわる相互作用は HF/3-21G レベルで取り扱い、水分子間の相互作用は古典力場によって近似した。

得られた構造分布は実験と同様の気相から水中への構造変化を再現した。気相中では $C7_{eq}$ 構造と $C5$ 構造、水中では特に α_R 構造と P_{II} 構造が安定であった。双極子については、 $C7_{eq}$ 、 $C5$ はペプチド双極子が互いに打ち消しあうような配置であるため気相中では 3.5

Debye 程度であるが，水中では電荷が分極することによって 4 Debye 程度まで増大した．一方， α_R は構造分極によってペプチド双極子が互いに平行を向いており，双極子モーメントはアラニンジペプチド中最大の 11 Debye 程度であった．アラニンジペプチドの双極子が形成する電場に沿うように水分子の双極子が分布していたことから，双極子-双極子相互作用によって α_R 構造や P_{II} 構造は安定化されていると考えられる(図 3)．この現象は水分子を連続誘電体理論によって陰的に取り扱った場合の結果と同じであり，マクロな観点から構築された連続誘電体理論を原子レベルからサポートするものである．

一方で周辺の水分子は疎水性官能基の周りにはあまり存在せず，ペプチド基などの親水性官能基の周りに多く配置していた．このようにアラニンジペプチドと水分子が直接相互作用する部位は限定されており，この領域の水分子の中にはアラニンジペプチド内の二つのペプチド基を架橋するような構造をとっているものが多かった．特に P_{II} 構造は他の構造と比べ架橋の種類が多く，架橋構造を形成する割合も多かった(図 3)．

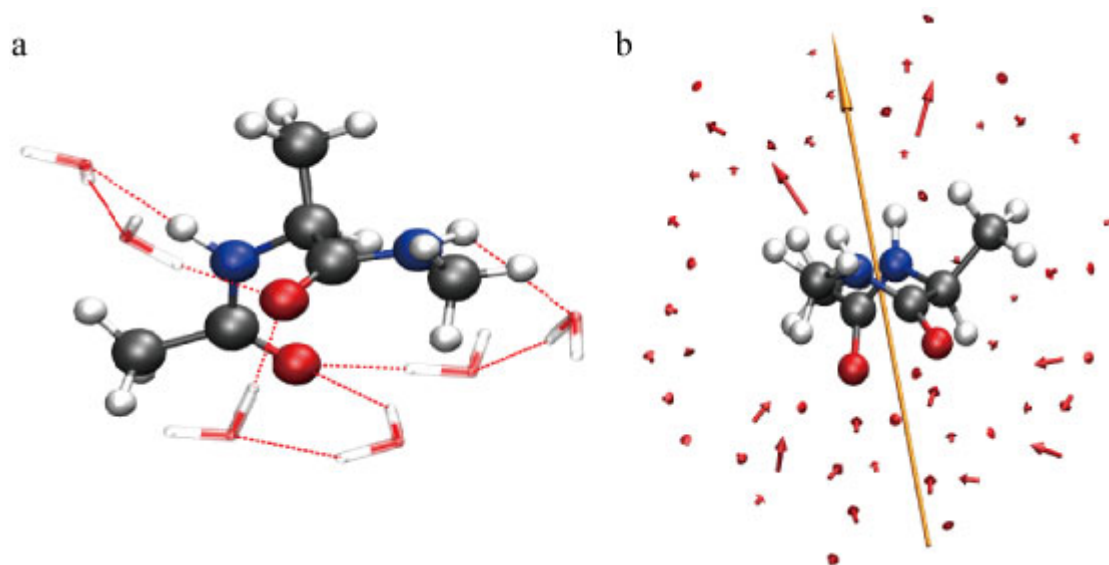


図 3 a : α_R 周りのグリッド点における双極子モーメントの分布
b : 水分子によって架橋された P_{II} 構造

【まとめ】

量子化学的な裏づけがある *ab initio* 分子動力学法によって今後さらなる自然現象が解明され，また，より正確な古典力場を開発することによって大規模な系の正確なシミュレーションを行うことができるようになると思われる．

【発表文献】

- [1] R.Jono et al. “A multicanonical *ab initio* molecular dynamics method: application to conformation sampling of alanine tripeptide” *Chem.Phys.Lett.* 432 (2006) 306.
- [2] R.Jono et al. “Multicanonical QM/MM molecular dynamics simulation of a peptide in an aqueous environment”, in prep.