

萩原陽介, 重田育照, 舘野賢

筑波大学大学院数理物質科学研究科物理学専攻

mtateno@comas.frsc.tsukuba.ac.jp

**概要:** 近年, サイズの小さいタンパク質 (ペプチド) に対しては, その変性状態から出発した分子動力学 (MD) 計算により, 折畳まれた立体構造を理論的に予測する試みがなされている。ところが実際には, わずか 10 個のアミノ酸残基からなるペプチドの折畳み構造すら正確には再現できない場合があり, その主因として電子相関による van der Waals 相互作用が正確に記述できていない点があげられる。本研究では, そうした効果を MD 計算にはじめて露わに取入れる手法を開発し実装することにより, 従来よりもはるかに高精度な計算法を開発した。

## 1 はじめに

近年におけるコンピュータの高速化に伴い, タンパク質の折畳み過程 (フォールディング) 自体が, 分子動力学 (MD) 計算のターゲットとなりつつある。現在, タンパク質のサイズが ~50 アミノ酸残基程度までは, そうした折畳み過程の理論的解析が行われつつある。ところが計算結果については, わずか 10 残基からなるタンパク質でさえも, 実験的に得られた立体構造を MD 計算によって正確には再現できない場合もあるのが実情である。例えば, 上図の chignolin の場合には, その分子内部に存在するふたつの芳香環 (Tyr2 および Trp9) が T 字型の結合を形成して, 一定の立体構造を保持していることが NMR 分光法によって明らかになっている (図 1)。しかし MD 計算によれば, これらの芳香環が非常に大きく揺らぎ, それらの位置関係は一定に保持されず, その結果ふたつ以上の主たる立体構造が現れる。こうした理論と実験結果との深刻な矛盾は, 強相関電子系から生じる van der Waals (vdW) 相互作用による芳香環同士の安定性に起因するためであり, 現在の古典場におけるハミルトニアンには露わには記述されていない。他方で, こうした系を量子力学的に取り扱うには高度に高精度な理論を必要とし (後述), 計算量の増大を招く結果となる。これが, 先の相

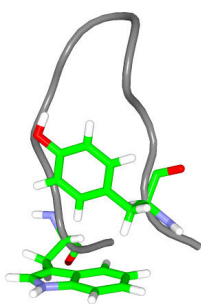


図1 chignolinのNMR構造

互作用を従来の MD 計算で正確に取り扱うことのできない理由でもある。さらには, こうした芳香環同士の T 字型相互作用による立体構造の安定化は, chignolin に限らずタンパク質構造の至るところに存在する。したがってその正確な取扱いは, 広く一般にタンパク質の機能解析においても本来必須である。そこで本研究では, 先の電子相関の効果を露わに取入れた高精度な MD 計算を実現し, タンパク質の折畳み過程を正確に追跡することを目指した。

## 2 理論・手法

先の vdW 相互作用による芳香環同士の安定化エネルギーは, 単純な Hartree-Fock (HF) 法や密度汎関数法 (DFT) では評価することが不可能であり, 高次の摂動法や Coupled Cluster (CCSD) 法など, 電子相関を高精度に考慮することの可能な手法を用いなければならない。そこで本研究では, van der Waals 相互作用をより効率的に求めるために, DFT (相関交換項に vdW 相互作用がまったく含まれない) で得られた電子密度から vdW 相互作用を補正する, 以下の ALL 汎関数を用いる<sup>[1]</sup>。

$$E_{\text{vdw}} = -\frac{6}{(4\pi)^{3/2}} \iint d^3\mathbf{r}_1 d^3\mathbf{r}_2 \frac{\rho^{1/2}(\mathbf{r}_1)\rho^{1/2}(\mathbf{r}_2)}{\rho^{1/2}(\mathbf{r}_1) + \rho^{1/2}(\mathbf{r}_2)} \frac{1}{r_{12}^6} f_{\text{damp}}(r_{12})$$

$$f_{\text{damp}} = \exp\left[-\left(\frac{\alpha_{AB}}{r_{12}}\right)^6\right]$$

$\rho$  は全電子密度,  $f_{\text{damp}}$  は発散する距離間にある電子からの寄与をカットオフするためのダンピング関数,  $\alpha_{AB}$  は原子種ごとに定められたダンピングの強さを制御するパラメタである。DFT 計算に

ALL 汎関数による補正を加えた計算は、ベンゼン等の分子に対して行われており、CCSD 法で得られた結果とよく一致することが示された<sup>[2]</sup>。ただしこのままでは、MD 計算等において現れるコンフォメーションのすべてに対して、いちいち DFT を適用しなければ電子密度が求められない。そこで先の汎関数をより効率的に用いるため、Tyr2 および Trp9 のそれぞれの電子密度を下式のガウス関数で近似することにより、MD 計算の前にあらかじめ電子密度を求めておき、これを用いて芳香環同士の vdW 相互作用を ALL functional を用いて記述することを試みた。

$$\rho(\mathbf{r}) = q_i \pi^{-3/2} a_i^3 \exp(-a_i^2 (\mathbf{r} - \mathbf{r}_i)^2)$$

$$a_i = \frac{(\pi/2)^{1/2}}{R_i}$$

ここで、 $q_i$  は原子  $i$  の総電子数、 $R_i$  はその vdW 半径であり、これは Generalized Born 法における表式と一致している<sup>[3]</sup>。つまり chignolin の Tyr2-Trp9 の vdW 相互作用については、その電子相関の効果を上記の形式によって露わに取入れることにより高精度に記述しようというものである。その他の相互作用は従来の古典場 (AMBER ff99) を用いて記述する。

### 3 結果

図 2 のように Tyr2 と Trp9 の芳香環同士を互いに平行 (図 2 右) および T 字型 (図 2 左) に結合

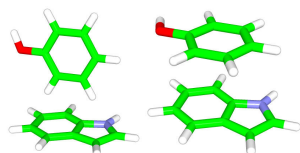


図2 計算モデル

させたモデル構造を構築し、ふたつの芳香環同士の距離を様々な値に設定し、CCSD 法により (重心間の距離に対する) ポテンシャル曲線を計算した。次に、このポテンシャル曲線を再現する電子密度分布を、上記のガウス関数のパラメタ  $a_i$  を変数として Simulated Annealing (SA) 法により探索した。これによって得られたポテンシャル曲線を元に、さらにダンピング関数  $f_{damp}$  の  $\alpha_{AB}$  および古典場におけるレナード・ジョーンズ (LJ) ポテンシャル反発項のふたつの係数を、SA 法の探索空間に含めて再度、最適化を行った。

以上の結果、両モデル (平行型および T 字型) において CCSD 法で得られたポテンシャル面をよく再現する電子密度分布およびパラメタ・セットを得ることに成功した (図 3)。これを基に ALL functional 由来の力を求め、MD 計算を行うためにそれらを AMBER9 パッケージ内に実装した。

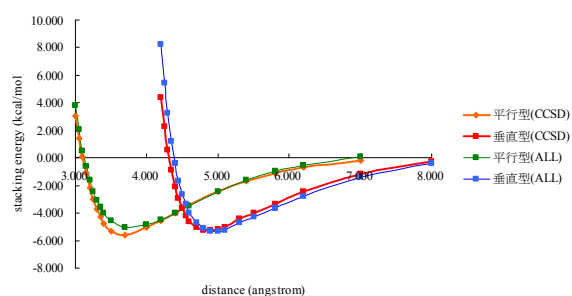


図3 重心間の距離に対するポテンシャル曲線

### 4 まとめ

生体高分子内に頻繁に存在する芳香環同士の相互作用による立体構造の安定化は、強い電子相関から生じる vdW 相互作用に起因する。そうした相互作用は古典場で露わに記述されておらず、それが従来おこなわれてきた MD 計算の誤りの主たる原因になっている。そこで本研究では電子相関の効果を ALL functional を用いて露わに取入れた、従来よりもはるかに高精度な計算法の開発を行った。これを基に今後レプリカ交換 MD シミュレーションを実行することで、極めて正確なフォールディング過程の解明が期待される。

### 参考文献

- [1] Y. Andersson, D. C. Langreth and B. I. Lundqvist, Phys. Rev. Lett. **76**, 102 (1996).
- [2] T. Sato, T. Tsuneda, K. Hirao, J. Phys. Chem. **123**, 104307 (2005).
- [3] M. Schaefer, M. Karplus, J. Phys. Chem. **100**, 1578 (1996).