

タンパク質カノニカル分子軌道計算に基づく  
新規原子電荷を用いた分子動力学シミュレーション

○金 泰煥<sup>1</sup>, 平野 敏行<sup>2</sup>, 佐藤 文俊<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東大院工, <sup>2</sup>東大生研

kthwan89@iis.u-tokyo.ac.jp

【序】ESP 電荷は最小二乗法を用いて分子周辺の静電ポテンシャル(ESP)を最も精度よく再現する原子電荷である。しかし、内側の原子は vdW 半径外側にある評価点との距離が遠く、うまくフィティングされない欠点がある。RESP 電荷[1]は、双極的な制限等を課して内側の原子の電荷を束縛した原子電荷である。タンパク質の古典分子動力学(MD)法ソフトウェアの中には、アミノ酸 1 残基ずつの RESP 電荷を力場パラメータの一つとして用いている。我々はタンパク質まるごとのカノニカル分子軌道(CMO)計算に基づく本来の RESP 電荷の導出に成功し、さらに線形回帰法を用いた新しい原子電荷を提案した[2]。この原子電荷は $l_p$ 制約付き線形回帰法( $p = 1, 2$ )によって得られる。ここでは、 $p = 2$ の場合は Ridge 電荷、 $p = 1$ の場合は Lasso 電荷と呼ぶ。Ridge 電荷は過適合を防止することができ、Lasso 電荷は ESP 再現に特徴的な原子のみ抽出することができる。また、 $l_p$ 制約の強さを決定する重み $w$ を調整することによって ESP 電荷と同程度の精度で ESP を再現しつつ、多様な原子電荷を得ることができた。本研究では、本来の定義の RESP 電荷(以降、単に RESP 電荷と呼ぶ)および新規原子電荷を用いた MD シミュレーション計算を行い、CMO 計算に基づく原子電荷が及ぼす分子動力学シミュレーション特性について評価した。

【方法】計算対象はインスリン(PDB ID: 1HLS)を使用した。原子電荷は AMBER ff99SB、ESP 電荷( $w = 0$ )、RESP 電荷、および Ridge 電荷と Lasso 電荷を使用した。Ridge 電荷と Lasso 電荷の重みは ESP 電荷と同程度の ESP 再現性を持つ $w = 10^{-4}, 10^{-3}, 10^{-2}$ を用いた。いずれの系についても、温度は 300K、溶媒は water cap 法(TIP3P, 半径 35Å)の下で、400ps 間の溶媒のエネルギー平衡化計算後、1ns の MD 計算を行った。原子電荷以外の分子力場パラメータは AMBER ff99SB を用いた。計算プログラムは AMBER11 を使用した。

【結果】Ridge 電荷および Lasso 電荷を使用した時は安定的に MD シミュレーションが実行出来たのに対し、ESP 電荷と RESP 電荷を用いた場合、B 鎖 30 残基目 THR の  $C\alpha$  とヒドロキシル水素との距離が 0.3Å 以下になり、異常な構造を持った。これは、分子内部にある  $C\alpha$  に対し、ESP 電荷(-1.171)と RESP 電荷(-0.868)が非常に大きく算出され(ff99SB は-0.242)、ヒドロキシル水素との間に強い引力が生じたからと考えられる。一方、B 鎖 30 残基目 THR  $C\alpha$  の ff99SB と重み $w = 10^{-2}$ にした Ridge 電荷(0.115)および Lasso 電荷(0)を使用した場合、MD 計算は安定に推移した。Ridge 電荷および Lasso 電荷は、埋没原子の電荷に対して不安定な値を取らないことから、MD シミュレーションに利用可能な電荷として期待できる。いくつかの MD シミュレーションを通して CMO 計算に基づく原子電荷の特性を評価する。

[1] C. I. Bayly. et. al., *J. Phys. Chem.* **97**, 10269 (1993)

[2] 金泰煥, 第 9 回分子科学討論会, 4P111