2016年度　卒業論文

分子動力学シミュレーションによるグルタミン酸カルボキシル基のsyn/anti配座の再現性に関する検討

計算構造生物学研究室

担当教員　高橋卓也　笠原浩太

生命科学部　生命情報学科

学籍番号　2713130057-9

山上 剛志

目次

[**ⅰ[序論]** 3](#_Toc473120336)

[**ⅱ[方法]** 4](#_Toc473120337)

[**レプリカ交換分子動力学シミュレーションのモデルと条件** 4](#_Toc473120338)

[**レプリカ交換分子動力学(Replica Exchange Molecular Dynamics: REMD)シミュレーション** 4](#_Toc473120339)

[**カルボキシル基の配座** 5](#_Toc473120340)

[**Amberでのカルボキシル基のポテンシャルエネルギー曲線** 5](#_Toc473120341)

[**Amberの二面角ポテンシャルの関数** 5](#_Toc473120342)

[**量子化学計算** 6](#_Toc473120343)

[**量子化学計算の結果へのAmberの関数のフィッティング** 7](#_Toc473120344)

[**ⅲ[結果]** 7](#_Toc473120345)

[**グルタミン酸のREMDシミュレーション** 7](#_Toc473120346)

[**Amberによるカルボキシル基のポテンシャルエネルギー曲線** 8](#_Toc473120347)

[**量子化学計算** 13](#_Toc473120348)

[**量子化学計算によるカルボキシル基のポテンシャルエネルギー曲線** 16](#_Toc473120349)

[**量子化学計算の結果へのAmberの二面角ポテンシャル関数のフィッティング** 17](#_Toc473120350)

[**ⅳ[考察]** 22](#_Toc473120351)

[**[参考文献]** 24](#_Toc473120352)

**ⅰ[序論]**

　分子動力学(Molecular Dynamics: MD)シミュレーションは生態環境内での生体高分子の振る舞いを分子レベルから理解するために極めて重要である. MDシミュレーションにはソフトウェアAmberが広く用いられており, ff99SB[1]やff14SB[2], ff03[3]はAmberの力場として広く使われている. また, カルボキシル基はO=C-O-Hの二面角の違いによって配座がsynとantiに分けられ,(図1) synの方が安定で構造中に多く見られる.[4][5] 超分子モチーフや複合体の形成などにはカルボキシル基の配座が大きく関与している[4]ため, syn/anti配座の割合の再現性は重要である.しかし, 本研究室の20残基のポリグルタミン酸を用いた先行研究において, ff14SBでレプリカ交換分子動力学(Replica Exchange Molecular Dynamics: REMD)シミュレーションを行うと, 側鎖に存在するカルボキシル基のsyn/anti配座の割合をほとんどantiが占め, synが多くを占めるという実験値と全く異なる結果となる問題が示された.[6] MDシミュレーションによるカルボキシル基の配座の割合はAmberの力場の二面角ポテンシャル関数とそのパラメータに依存するため, パラメータに問題があると考えられる. したがって, Amberの二面角ポテンシャル関数のパラメータを変更して, MDシミュレーションの結果が実験値を再現する最適なパラメータを得ることを目的とした. そこで本研究では量子化学計算を行った. 量子化学計算はシュレーディンガー方程式を精密に解くことに基づいており, 分子軌道法や密度汎関数法, 基底関数を与えて構造を解くと実験値に非常に近い結果を算出することができる. 精度の高い量子化学計算の結果にAmberの二面角ポテンシャルの関数がフィットするようにパラメータの変更を行うことで, MDシミュレーションによるカルボキシル基のsyn/anti配座を再現する最適なパラメータを求めた.

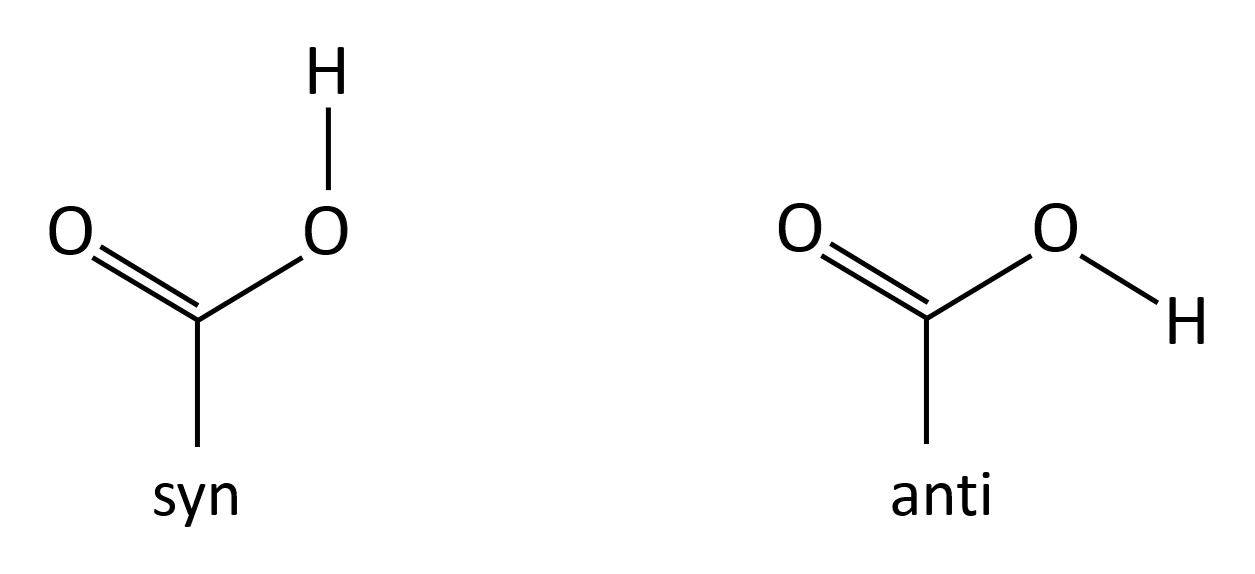
****

図1　カルボキシル基のsyn/anti配座

**ⅱ[方法]**

**レプリカ交換分子動力学シミュレーションのモデルと条件**

Amber Toolsの一つであるtleapでACEとNMEでキャップした1分子のグルタミン酸を作成し, REMDシミュレーションに用いた.

REMDシミュレーションでのレプリカ数は6, 交換ステップ数は10, 各系の温度は300-900Kで等比数列を用いて設定した. 時間刻みは1fsで, 10nsのシミュレーションを行った. 以下の表1にREMDシミュレーションの計算条件をまとめた.

表1：REMDシミュレーションの計算条件

|  |  |
| --- | --- |
| レプリカ数 | 6 |
| 交換ステップ数 | 10 |
| 温度(K) | 300, 373.719, 465.553, 579.954, 722.467, 900 |
| 刻み幅 | 1 (fs) |
| 総ステップ数 | 10⁷ |
| 力場 | ff99SB, ff03, ff14SB |

**レプリカ交換分子動力学(Replica Exchange Molecular Dynamics: REMD)シミュレーション**

　ソフトウェアAmberを用いて, 1分子のグルタミン酸に対して10nsのREMDシミュレーションを行った.

REMDシミュレーション[7]は, 複数の異なる温度の系を用いてそれぞれ同じ初期構造のレプリカでMDシミュレーションを走らせ, 指定した交換ステップ数ごとに詳細釣り合い条件に基づくメトロポリス判定によってそれぞれの系の間で構造を交換していくというものである. 従来のMDシミュレーションでは構造がエネルギー極小状態にとらわれてしまい, 広いサンプリングを行うことが困難な場合がある. REMDシミュレーションではレプリカ交換によって高温状態での構造の探索も行うことができ, エネルギー障壁を越えて, 構造空間を広くサンプリングできる.

レプリカiとレプリカjで交換を行うとすると, その交換確率ρは以下のようになる.

ρ = min [1, exp (ΔβΔΕ)]

ここでΔβ = 1/(kBTi)‐1/(kBTj), ΔΕ = Ei‐Ejで, kBはボルツマン定数, Ei, Ejはそれぞれレプリカi, jの交換を行う前のポテンシャルエネルギーである. 系の温度Ti, Tjはそれぞれレプリカi, jの温度に対応している.

## **カルボキシル基の配座**

　カルボキシル基はO=C-O-Hの二面角によってsynとantiに配座が分けられる. 本研究では, 二面角が-90°～90°の時はsyn, -180°～-90°, 90°～180°の時はantiとした.

## **Amberでのカルボキシル基のポテンシャルエネルギー曲線**

　1分子のグルタミン酸をtleapで作成し, その側鎖のカルボキシル基の二面角O=C-O-Hを-180°～180°で1°刻みで変えた361構造を対象にエネルギー一点計算を行った. それぞれ1ステップずつシミュレーションを行い, それぞれの結果を繋ぎ合わせることでポテンシャルエネルギー曲線を算出した. 計算条件を表2にまとめた. ここではff99SB, ff03, ff14SBの古い力場の他に, 比較的新しい力場であるff14ipq[8]も用いた.

表2：計算条件

|  |  |
| --- | --- |
| 溶媒 | 真空, GB-OBC(Ⅱ) |
| 力場 | ff99SB, ff03, ff14SB, ff14ipq |

## **Amberの二面角ポテンシャルの関数**

　ソフトウェアAmberの二面角ポテンシャルは以下のように定義されている.

= (1 - cos(nθ-γ)).

θとnはそれぞれ二面角と周期性で, γは位相のシフトである. ff99SB, ff03におけるカルボキシル基の二面角ポテンシャルは,

= (1 + cos(2θ - 180)),

= (1 + cosθ) + (1 + cos(2θ - 180)).

で与えられる. ff14SBでは,

= (1 + cos4θ) + (1 + cos3θ)

+ (1 + cos(2θ - 180)) + (1 + cos(θ - 180)).

で与えられ, ff14ipqでは,

= (1 + cos(2θ - 180)),

= (1 + cosθ) + (1 + cos(2θ - 180)).

で与えられる.

Amberのff99SB力場の二面角ポテンシャル関数のパラメータをv1 = 1.9, v2 = 2.3とし, ff14SB力場ではv1 = 1.9, v2 = 2.3, v1’ = 0.448, v2’ = 2.706, v3 = 0.478, v4 = 0.113とした. ff14ipq力場では, v1 = 0.02073, v2 = 1.67038, v3 = 3.49284とした.

## **量子化学計算**

　量子化学計算は, 物質の原子核や電子を取り扱うシュレーディンガー方程式を精密に解くことに基づいている. シュレーディンガー方程式は,

ĤΨ(r) = EΨ(r)

で与えられる. 左辺のĤはハミルトニアン, Ψは波動関数であり, 右辺のEは系のエネルギー, Ψは電子状態を表している. この方程式に分子構造や電子数などの情報を与えて, 精密に解くことにより実験値に迫る精度の結果を得ることができる.

本研究ではtleapで作成したgaff力場の酢酸を対象にし, ソフトウェアGaussian[9]を用いて, 量子化学計算を行った. 酢酸は側鎖のカルボキシル基の二面角が-180°～180°で10°ずつ異なる37構造を用いた. 計算条件はモデル化学がHF, CI, CCSD(T), MP2, MP3, MP4, B3LYP, 基底関数が6-311G, 6-31++G(d), 6-31++G(d,p), cc-pVDZ[39], AUG-cc-pVDZ, AUG-cc-pVTZ, AUG-cc-pVQZでそれぞれを組み合わせて網羅的に計算を行い, 最も精度の高い計算条件を求めた. 基底関数の精度は6-311G < 6-31++G(d) < 6-31++G(d,p) < cc-pVDZ < AUG-cc-pVDZ < AUG-cc-pVTZ < AUG-cc-pVQZとなっている.

表3　量子化学計算の計算条件

|  |  |
| --- | --- |
| モデル化学 | 基底関数 |
| HF | 6-311G, 6-31++G(d), 6-31++G(d,p), cc-pVDZ, AUG-cc-pVDZ, AUG-cc-pVTZ, AUG-cc-pVQZ |
| CI | 6-311G, 6-31++G(d), 6-31++G(d,p), cc-pVDZ, AUG-cc-pVDZ |
| CCSD(T) | 6-311G, 6-31++G(d), 6-31++G(d,p), cc-pVDZ, AUG-cc-pVDZ |
| MP2 | 6-311G, 6-31++G(d), 6-31++G(d,p), cc-pVDZ, AUG-cc-pVDZ, AUG-cc-pVTZ, AUG-cc-pVQZ |
| MP3 | 6-311G, AUG-cc-pVDZ, AUG-cc-pVTZ |
| MP4 | 6-311G, AUG-cc-pVDZ, AUG-cc-pVTZ |
| B3LYP | 6-311G, 6-31++G(d), 6-31++G(d,p), cc-pVDZ, AUG-cc-pVDZ, AUG-cc-pVTZ, AUG-cc-pVQZ |

## **量子化学計算の結果へのAmberの関数のフィッティング**

　量子化学計算の結果より算出したエネルギー曲線から1-4静電相互作用を差し引いてポテンシャルエネルギー曲線を作成し, 最小二乗法とMAX-MINIMUM法でAmberの二面角ポテンシャル関数のフィッティングを行った. 最小二乗法は各要素の差の二乗の合計値が最小となるようにする方法で, MAX-MINIMUM法は各要素での差の二乗の最大値が最小になるようにする方法である. この二つの方法の誤差を比較して, より良い方法の模索も行った. 誤差の比較には, syn/anti配座の再現性において重要となるsynの極小値とバリアでの誤差を用いた. ff99SBはv1, v2を変更してフィッティングを行い, ff14SBではv1, v2を固定し, v1’, v2’, v3, v4を変更することでフィッティングを行った. ff14ipqはv1, v2, v3を変更してフィッティングを行った.

**ⅲ[結果]**

**グルタミン酸のREMDシミュレーション**

　1残基のグルタミン酸でREMDシミュレーションを行った結果, カルボキシル基のsyn/anti配座の割合は表3のようになった.

表4：1残基のグルタミン酸のREMDシミュレーションの結果

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 力場 | syn | anti |
| ff99SB | 0.0546 | 0.9454 |
| ff03 | 0.0443 | 0.9557 |
| ff14SB | 0.0652 | 0.9348 |

グルタミン酸のREMDシミュレーションの結果, 側鎖のカルボキシル基の配座は9割以上がantiを示した.

## **Amberによるカルボキシル基のポテンシャルエネルギー曲線**

　Amberでカルボキシル基のポテンシャルエネルギー曲線を出した結果, 以下の図2～7のようになった. 図2～4が真空中, 図5～7が溶液中の結果である. 図2～7において実線はポテンシャルエネルギー, 破線は二面角ポテンシャルエネルギー, 点線は静電相互作用エネルギー, 一点鎖線は1-4静電相互作用エネルギー, 長二点鎖線は溶媒エネルギーとなっている. また, 表4～6はそれぞれの力場でのsyn, antiの極小値のポテンシャルエネルギー値とバリアの値である.

図2：ff99SBを用いたカルボキシル基の真空中でのエネルギー曲線

図3：ff03を用いたカルボキシル基の真空中でのエネルギー曲線

図4：ff14SBを用いたカルボキシル基の真空中でのエネルギー曲線

図5：ff14ipqを用いたカルボキシル基の真空中でのエネルギー曲線

図6：ff99SBを用いたカルボキシル基の溶液中でのエネルギー曲線

図7：ff03を用いたカルボキシル基の溶液中でのエネルギー曲線

図8：ff14SBを用いたカルボキシル基の溶液中でのエネルギー曲線

図9：ff14ipqを用いたカルボキシル基の溶液中でのエネルギー曲線

表5: ff99SBを用いたsyn, antiの極小値のポテンシャルエネルギー値とバリアの値(kcal/mol)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | syn | anti | バリア |
| 真空中 | 66.5604 | 71.8014 | 13.5309 |
| 溶液中 | 42.4102 | 41.1395 | 9.6313 |

表6: ff03を用いたsyn, antiの極小値のポテンシャルエネルギー値とバリアの値(kcal/mol)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | syn | anti | バリア |
| 真空中 | 71.3573 | 75.7835 | 13.0502 |
| 溶液中 | 47.8016 | 46.3302 | 10.5636 |

表7: ff14SBを用いたsyn, antiの極小値のポテンシャルエネルギー値とバリアの値(kcal/mol)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | syn | anti | バリア |
| 真空中 | 73.4737 | 78.7767 | 14.1929 |
| 溶液中 | 49.3235 | 48.1148 | 9.7283 |

表8: ff14ipqを用いたsyn, antiの極小値のポテンシャルエネルギー値とバリアの値(kcal/mol)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | syn | anti | バリア |
| 真空中 | 80.7787 | 87.3015 | 15.2939 |
| 溶液中 | 58.3495 | 60.1894 | 11.0966 |

図2～5と表5～8より, 全ての力場において真空中ではantiの極小値よりもsynの極小値の方が低く, synが安定となっていることがわかる. しかし, 図6～8と表5～7の溶液中での結果を見ると, synの極小値よりもantiの極小値の方が低くなり, antiが安定となっていることがわかる. 一方, 図9と表8よりff14ipqでは溶液中でもantiの極小値よりもsynの極小値の方が低く, synが安定となっている. また, 溶媒エネルギーが加わることでバリアが下がっている.

## **量子化学計算**

　Gaussianを用いてカルボキシル基のsynの極小値のポテンシャルエネルギーとsyn/anti配座の極小値のポテンシャルエネルギーの差を算出すると, それぞれ図10, 11のようになった.

図10　各計算条件のsynの極小値のポテンシャルエネルギー

表9: 各モデル化学での最もポテンシャルエネルギーの低い計算条件の比較

|  |  |
| --- | --- |
| 計算条件 | ポテンシャルエネルギー (kcal/mol) |
| HF/AUG-cc-pVQZ | -143022.8156 |
| CI/AUG-c-pVDZ | -143353.4357 |
| CCSD(T)/AUG-cc-pVDZ | -143429.1896 |
| MP2/AUG-cc-pVQZ | -143565.2159 |
| MP3/AUG-cc-pVTZ | -143529.5598 |
| MP4/AUG-cc-pVTZ | -143559.1409 |
| B3LYP/AUG-cc-pVQZ | -143825.9294 |

図11　syn/antiの極小値のポテンシャルエネルギーの差

表10: 各モデル化学で最もポテンシャルエネルギーの差が小さい計算条件の比較

|  |  |
| --- | --- |
| 計算条件 | syn/antiの極小値のポテンシャルエネルギーの差(kcal/mol) |
| HF/AUG-cc-pVQZ | 6.334 |
| CI/AUG-c-pVDZ | 5.634 |
| CCSD(T)/AUG-cc-pVDZ | 5.142 |
| MP2/AUG-cc-pVQZ | 4.983 |
| MP3/AUG-cc-pVTZ | 5.102 |
| MP4/AUG-cc-pVTZ | 4.863 |
| B3LYP/AUG-cc-pVTZ | 5.251 |

　モデル化学においてHF, CI, CCSD(T), MP2～4は分子軌道法であるが, B3LYPは密度汎関数法であるので, 精度の検討を同じようには行えない. そのため, B3LYPは除いて精度の検討を行った. また, CCSD(T)/AUG-cc-pVTZやMP4/AUG-cc-pVQZは計算を試みたが, エラーで計算ができなかった.

図10を見ると, 基底関数の精度が上がるにつれてポテンシャルエネルギーが下がっていることがわかる. また, 表8より最もポテンシャルエネルギーが低い計算条件はMP2/AUG-cc-pVQZであった. 一方, 全モデル化学のデータがあるAUG-cc-pVDZで比較すると, MP4が最も低い値を出していた.

図11を見ると, 基底関数の精度が上がるにつれてsyn/antiの極小値のポテンシャルエネルギーの差が小さくなっていることがわかる. また, 表9より最もポテンシャルエネルギーの差が小さい計算条件はMP4/AUG-cc-pVTZであった. 図11のHFやMP2, B3LYPの結果を見ると, syn/antiの極小値のポテンシャルエネルギーの差がAUG-cc-pVTZ , AUG-cc-pVQZあたりで収束していることがわかる.

　基底関数AUG-cc-pVDZ とAUG-cc-pVTZにおいて最もポテンシャルエネルギーが低く, また全計算条件の内, syn/antiの極小値のポテンシャルエネルギーの差が最も小さかったのは, モデル化学MP4であった. syn/antiの極小値のポテンシャルエネルギーの差がAUG-cc-pVTZ以降でほとんど変わらず, またポテンシャルエネルギー自体もMP2/AUG-cc-pVQZとMP4/AUG-cc-pVTZでほとんど違いがないことから, カルボキシル基の二面角ポテンシャル関数のパラメータのフィッティングを行う上で最も適切な計算条件はMP4/AUG-cc-pVTZであると判断できる.

## **量子化学計算によるカルボキシル基のポテンシャルエネルギー曲線**

　量子化学計算によりカルボキシル基のポテンシャルエネルギー曲線を算出すると, 以下のようになった.

図12 MP4/AUG-cc-pVTZでのカルボキシル基のポテンシャルエネルギー曲線

表11: MP4/AUG-cc-pVTZでのsyn, antiの極小値のポテンシャルエネルギー値とバリアの値

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | syn | anti | バリア |
| Energy (kcal/mol) | -143559.1409 | -143546.2037 | 12.9384 |

図12より量子化学計算の結果, カルボキシル基はsynの極小値がantiよりも低く, synが安定となっていることがわかる.

## **量子化学計算の結果へのAmberの二面角ポテンシャル関数のフィッティング**

### ff99SB力場

　v1=1.9, v2=2.3を変更して最小二乗法とMAX-MINIMUM法でフィッティングを行った. まず最小二乗法とMAX-MINIMUM法のそれぞれの誤差を比較すると, 以下の図のようになった.

図　MAX-MIMIMUM法と最小二乗法のそれぞれのsynの極小値での誤差の比較1

図　MAX-MIMIMUM法と最小二乗法のそれぞれのsynの極小値での誤差の比較2

図　MAX-MIMIMUM法と最小二乗法のそれぞれのバリアでの誤差の比較1

図　MAX-MIMIMUM法と最小二乗法のそれぞれのバリアでの誤差の比較2

図より, ほとんどの場合で最小二乗法の方が, 誤差が小さいことがわかる. そのため, パラメータのフィッティングには最小二乗法を用いることにした.

ff99SB力場の二面角ポテンシャル関数のフィッティングを行った結果は以下のようになった. 図でのQM\_POTENTIALは量子化学計算によるカルボキシル基の二面角ポテンシャルエネルギー曲線, V\_DIHEDはff99SB力場の二面角ポテンシャル関数である.

図　フィッティング前のff99SBの二面角ポテンシャル関数と量子化学計算の結果

図　フィッティング後の二面角ポテンシャル関数と量子化学計算の結果

表ff99SB力場の二面角ポテンシャル関数のパラメータのフィッティング結果

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Default | フィッティング後 |
| v1 | 1.9 | -0.0013 |
| v2 | 2.3 | 2.338 |

### ff14SB力場

　v1=1.9, v2=2.3を固定し, v1’=0.448, v2’=2.706, v3=0.478, v4=0.113を変更して, ff14SB力場の二面角ポテンシャル関数のフィッティングを行った結果は以下のようになった. 図でのQM\_POTENTIALは量子化学計算によるカルボキシル基の二面角ポテンシャルエネルギー曲線, V\_DIHEDはff14SB力場の二面角ポテンシャル関数である.

図　フィッティング前のff14SBの二面角ポテンシャル関数と量子化学計算の結果

図　フィッティング後のff14SBの二面角ポテンシャル関数と量子化学計算の結果

表: ff14SB力場の二面角ポテンシャル関数のパラメータのフィッティング結果

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Default | 最小二乗法 | MAX-MINIMUM法 |
| v1 | 1.9 | 1.9 | 1.9 |
| v2 | 2.3 | 2.3 | 2.3 |
| v1' | 0.448 | -1.794 | -1.795 |
| v2' | 2.706 | 2.484 | 2.483 |
| v3 | 0.479 | -0.182 | -0.181 |
| v4 | 0.113 | 0.088 | 0.086 |

### ff14ipq力場

　v1 = 0.02073, v2 = 1.67038, v3 = 3.49284を変更してff14ipq力場の二面角ポテンシャル関数のフィッティングを行った結果, v1, v2, v3はそれぞれ以下のようになった. 図でのQM\_POTENTIALは量子化学計算によるカルボキシル基の二面角ポテンシャルエネルギー曲線, V\_DIHEDはff14ipq力場の二面角ポテンシャル関数である.

図　フィッティング前のff14ipqの二面角ポテンシャル関数と量子化学計算の結果

図　フィッティング後のff14ipqの二面角ポテンシャル関数と量子化学計算の結果

表: ff14ipq力場の二面角ポテンシャル関数のパラメータのフィッティング結果

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Default | 最小二乗法 | MAX-MINIMUM法 |
| v1 | 0.02073 | -0.66381 | -0.59968 |
| v2 | 1.67038 | 4.35782 | 4.28349 |
| v3 | 3.49284 | 0.40773 | 0.40890 |

# **ⅳ[考察]**

　まず, グルタミン酸のREMDシミュレーションの結果やAmberでのカルボキシル基のポテンシャルエネルギー曲線より, ff99SBやff03, ff14SBといった古い力場において, カルボキシル基のsyn/anti配座の再現性はなく, 二面角ポテンシャル関数のパラメータは間違っていると考えられる.

　量子化学計算は精度が上がるほど計算時間がかかり, 必要なメモリ数も大きくなるため, 本研究ではMP4/AUG-cc-pVQZなどが計算できなかった. 計算するためには, さらにスペックの高い計算機を用いる必要がある. しかし, syn/antiの極小値のポテンシャルエネルギーの差はAUG-cc-pVTZ, AUG-cc-pVQZあたりで収束していることから, これ以上の精度を持った基底関数を用いても, 結果に変化はほとんど見られないと考えられる.

量子化学計算の結果にAmberの二面角ポテンシャル関数がフィットするようにパラメータの変更を行い, カルボキシル基のsyn/anti配座を再現する最適なパラメータを求めた結果, それぞれの二面角ポテンシャル関数は, ff99SB力場では,

= (1 + cos(2θ - 180)),

= (1 + cosθ) + (1 + cos(2θ - 180))

となり, ff14SB力場では,

= (1 + cosθ) + (1 + cos(2θ - 180)),

= (1 + cos4θ) + (1 + cos3θ)

+ (1 + cos(2θ - 180)) + (1 + cos(θ - 180))

となった. また, ff14ipq力場では,

= (1 + cos(2θ - 180)),

= (1 + cosθ) + (1 + cos(2θ - 180))

となった.

**[謝辞]**

　本研究は立命館大学 生命科学部 生命情報学科 計算構造生物学研究室にて行いました. 本研究を行うにあたりご指導, ご鞭撻いただきました高橋卓也教授, 笠原浩太助教, 岩井良祐さんに厚く御礼を申し上げます. また, 同研究室の皆様に感謝を申し上げます.

**[参考文献]**

[1] V. Hornak, R. Abel, A. Okur, B. Strockbine, A. Roitberg, C. Simmerling, Comparison of multiple AMBER force fields and development of improved protein backbone parameters, *Proteins,* **65** 712-25 (2006)

[2] Y. Duan, C. Wu, S. Chowdhury, M. C. Lee, G. Xiong, W. Zhang, R. Yang, P. Cieplak, R. Luo, T. Lee, J. Caldwell, J. Wnag, P. Kollman, A point-change force field for molecular mechanics simulations of proteins based on condensed-phase quantum mechanical calculations, *Journal of computational chemistry,* **24,** 1999-2012 (2003)

[3] J. A. Maier, C. Martinez, K. Kasavajhala, L. Wickstrom, K. E. hauser, C. Simmerling, ff14SB: Improving the Accuracy of Protein Side Chain and Backbone Parameters from ff99SB, *J. Chem. Theory Comput.*, **11**, 3696–3713 (2015)

[4] Luigi D’Ascenzo, Pascal Auffinger, *Acta Cryst* **B71**, 164-1675 (2015)

[5] Hirofumi Sato, Fumio Hirata*, Journal of Molecular Structure (Theochem)* **461-462**, 113-120 (1999)

[6]岩井良佑: 卒業論文 立命館大学・生命科学部・計算構造生物学研究室

[7] Y. Sugita, Y. Okamoto, Replica-exchange molecular dynamics method for protein folding, Chemical Physics Letters **314**, 141-151 (1999)

[8] David S. Cerutti, William C. Swope, Julia E. Rice, David A. Case, ff14ipq: A Self-Consistent Force Field for Condensed-Phase Simulations of Proteins, *J. Chem. Theory Comput.,* **10**, 4515-4534 (2014)

[9] Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.