

## 溶媒和積分方程式理論の並列化計算 ～生体分子への適用～

(京大院工) ○横川大輔, 佐藤啓文, 榊 茂好

**【Introduction】** タンパク質周辺の溶媒構造は、構造安定性の議論や創薬において非常に重要な物理量である。しかし、考慮すべきタンパク質、溶媒を構成する原子の数が非常に多くなるため、適用できる理論的方法が限られてきた。我々は、3次元溶媒和構造を分割し再構築する新たな方法を溶媒和積分方程式理論に基づき開発した。本方法は、分割した部分を独立して計算するため、非常に並列化効率が高く、大規模系に適用可能である。

**【Method】** 初めに、参照とする全相関関数と直接相関関数を次のように定義する。

$$H_{\beta}^{\text{ref}}(\mathbf{r}_{\beta}) \equiv \sum_{\alpha\delta} c_{\alpha\delta} * [\omega_{\delta\beta}^V + \rho h_{\delta\beta}^{VV}] (r_{\alpha\beta}) \quad (1)$$

$$C_{\beta}^{\text{ref}}(\mathbf{r}_{\beta}) \equiv \sum_{\alpha} c_{\alpha\beta} (r_{\alpha\beta}) \quad (2)$$

ここで、 $\rho$ は溶媒の数密度、 $c$ は溶質-溶媒間の1次元直接相関関数、 $h^{VV}$ ,  $\omega^V$ はそれぞれ溶媒間の全相関関数、分子内相関関数である。求める3次元空間での全相関関数  $H^{3D}$ 、直接相関関数  $C^{3D}$  を  $H^{\text{ref}}$ ,  $C^{\text{ref}}$  と残差全相関関数  $\Delta H$ 、残差直接相関関数  $\Delta C$  から次のように定義する。

$$H_{\beta}^{3D}(\mathbf{r}_{\beta}) \equiv H_{\beta}^{\text{ref}}(\mathbf{r}_{\beta}) + \Delta H_{\beta}(\mathbf{r}_{\beta}) \quad (3)$$

$$C_{\beta}^{3D}(\mathbf{r}_{\beta}) \equiv C_{\beta}^{\text{ref}}(\mathbf{r}_{\beta}) + \Delta C_{\beta}(\mathbf{r}_{\beta}) \quad (4)$$

$\Delta H$ ,  $\Delta C$ は溶質サイト上で定義された重み関数  $w$  と球面調和関数  $S$  を用いて次のように各サイトに分割できる。

$$\Delta H_{\beta}(\mathbf{r}_{\beta}) \simeq \sum_{\alpha} w_{\alpha}(\mathbf{r}_{\alpha\beta}) \sum_{lm} \Delta H_{lm,\beta}^{(\alpha)}(r_{\alpha\beta}) S_{lm}(\hat{\mathbf{r}}_{\alpha\beta}) \quad (5)$$

$$\Delta C_{\beta}(\mathbf{r}_{\beta}) \simeq \sum_{\alpha} w_{\alpha}(\mathbf{r}_{\alpha\beta}) \sum_{lm} \Delta C_{lm,\beta}^{(\alpha)}(r_{\alpha\beta}) S_{lm}(\hat{\mathbf{r}}_{\alpha\beta}) \quad (6)$$

残差全相関関数と残差直接相関関数の展開係数は、3D-RISM との類推で次のように関係付けた。

$$\Delta H_{lm,\beta}^{(\alpha)}(\mathbf{r}_{\alpha\beta}) = \sum_{\delta} \Delta C_{lm,\delta}^{(\alpha)} * [\omega_{\delta\beta}^V + \rho h_{\delta\beta}^{VV}] (\mathbf{r}_{\alpha\beta}) \quad (7)$$

今回は、 $H^{\text{ref}}$ 、 $C^{\text{ref}}$ を RISM で計算し、式7を解くため、Kovalenko-Hirata type の Closre を用いた。

$$\Delta H_{\beta}^{(\alpha)}(\mathbf{r}_{\beta}) = \begin{cases} \exp(\chi_{\beta}(\mathbf{r}_{\beta})) - 1 - H_{\beta}^{\text{ref}}(\mathbf{r}_{\beta}) & \text{for } \chi_{\beta}(\mathbf{r}_{\beta}) \leq 0 \\ \chi_{\beta}(\mathbf{r}_{\beta}) - H_{\beta}^{\text{ref}}(\mathbf{r}_{\beta}) & \text{for } \chi_{\beta}(\mathbf{r}_{\beta}) > 0 \end{cases} \quad (8)$$

$$\chi_{\beta}(\mathbf{r}_{\beta}) = -\beta u_{\beta}^s(\mathbf{r}_{\beta}) + \Delta H_{\beta}^{(\alpha)}(\mathbf{r}_{\beta}) + H_{\beta}^{\text{ref}}(\mathbf{r}_{\beta}) - \Delta C_{\beta}^{(\alpha)}(\mathbf{r}_{\beta}) \quad (9)$$

$$u_{\beta}^s(\mathbf{r}_{\beta}) = u_{\beta}(\mathbf{r}_{\beta}) + \frac{1}{\beta} C_{\beta}^{\text{ref}}(\mathbf{r}_{\beta}) \quad (10)$$

ここで、 $u(\mathbf{r})$ は溶質-溶媒間のポテンシャルである。

**【Results and Discussion】** 中迫らによって実験的に詳しい解析が行われている、抗タンシル Fv フラグメントについて、Dansyl-lysine (DNS-lys)が付加前 (A)と付加後 (B)の系について溶媒和構造の解析を行った。計算は X 線結晶構造解析により得られた構造に対して行った (A<sup>1</sup>: 2DLF.pdb, B<sup>2</sup>: 1WZ1.pdb)。

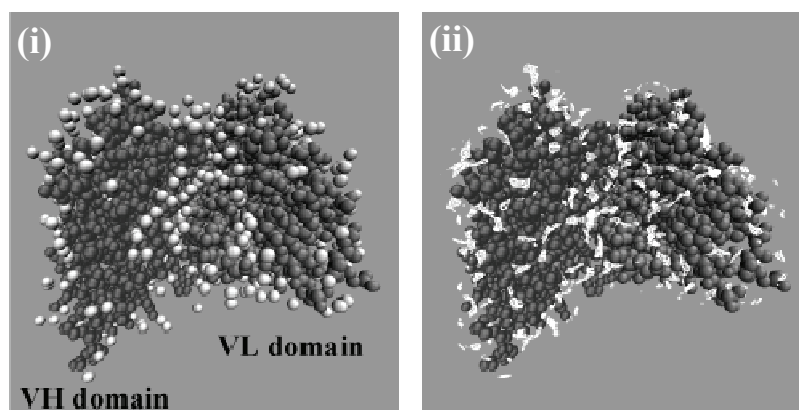
本方法は、計算に必要なメモリを各計算機にほぼ均等に分散することが可能である。このため、1 台当たりの計算機にかかる負荷を大幅に削減でき、PC クラスタでも十分な計算効率が期待される。今回は分子研計算科学研究センター内の PRIMEQUEST 32 Core を用いて計算を行った。計算に要したメモリは 1Core あたり約 950MB、全計算時間は約 18 時間であった。

**Fig. 1** に A の周辺溶媒和構造について、結晶構造解析の結果と本方法で得られた結果を示す。A と B はともに、2つのドメインからなり、水分子はこのドメイン間の溝にあたる領域に非常に強く局在化していることが X 線結晶構造解析により指摘されている。<sup>1</sup> 本方法による解析でも、このような溶媒和構造を正しく再現できていることがわかる。

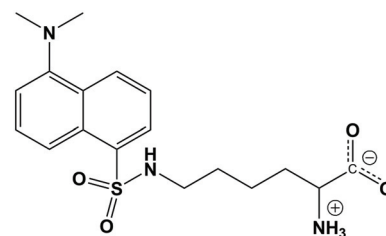
**B** について、DNS-lysine (**Scheme 1**)の結合サイト周辺の溶媒和構造について検討を行った(**Fig. 2**)。DNS-lysine は親水性の部分である N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> が空洞の奥に、反対側の親水性部分である NH<sub>3</sub><sup>+</sup>と CO<sub>2</sub>が入り口側に結合する。このため、水分子は、空洞の奥 (Wa)と入り口(Wb)に分布することがわかる。これらは、ともに X 線構造解析でも報告されており<sup>2</sup> 妥当であると思われる。本方法により、Wb 周辺のネットワーク構造、ならびにシミュレーションで直接得ることが困難な空洞の奥に配置した水分子(Wa)についても適切に再現できることが確認できた。

### 【References】

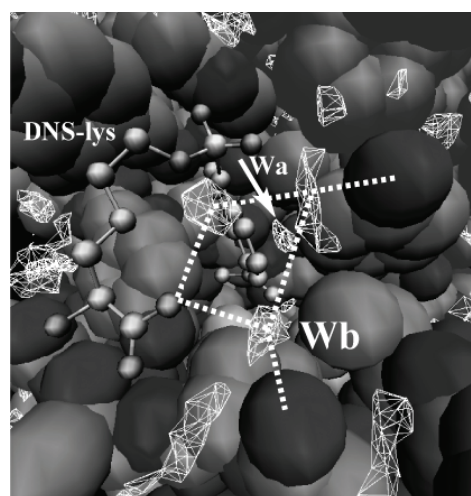
1. M. Nakasako, H. Takahashi, N. Shimba, I. Shimada, and Y. Arata, *J. Mol. Biol.* **291**, 117 (1999)
2. M. Nakasako, T. Oka, M. Mashumo, H. Takahashi, I. Shimada, Y. Yamaguchi, K. Kato, and Y. Arata, *J. Mol. Biol.* **351**, 627 (2005)



**Fig.1** Solvation structure of water oxygen around Fv (i) the crystallographic water sites, (ii) isosurface representation of the spatial distribution function of water oxygen (>4.5) obtained by the present method.



**Scheme 1**



**Fig.2.** Solvation structure of water oxygen around DNS-lys binding site in Fv fragment.