4P092

3D-RISM/MD ハイブリッドシミュレーション法を用いた シニョリン分子の構造ゆらぎの解析

(金沢大院･自然) ○刑部進之助, 三浦伸一

Analysis of the structural fluctuation of the chignolin molecule using the 3D-RISM/MD hybrid simulation method

○ Shinnosuke Gyobu, Shinichi Miura

【序】 シニョリンはアミノ酸10残基からなる直鎖状のペプチドであり，単量体で溶解し，水中で固有の3次元構造を形成する[1]．さらに，加熱などによって，サイズの大きい天然タンパク質と同じように可逆的かつ協同的な構造転移を示すことが知られている．そのため，シニョリン分子はタンパク質の構造安定化機構や立体構造形成の理解のために適したモデル系のひとつとみなすことができる．本研究では, 3D-RISM/MDシミュレーション法[2, 3]を用いてシニョリン分子の構造ゆらぎを解析し,その性質について検討する．

【計算】 3D-RISM理論とは，分子性液体を扱ったり, DNAやタンパク質のような溶媒和構造を正しく処理できる統計力学理論のひとつである．以下にその基本方程式を示す[4-6].

$$h_{\gamma}^{uv}(\boldsymbol{r}) = \sum_{\gamma'} c_{\gamma'}^{uv}(\boldsymbol{r}) * (\omega_{\gamma'\gamma}^{vv}(r) + \rho^{v} h_{\gamma'\gamma}^{vv}(r))$$

h^{uv}は溶質-溶媒間の全相関関数，c^{uv}は溶質-溶媒間の直接相関関数，ωは溶媒の分子内相関関数，ρは溶媒の密度，h^{vv}は溶媒の全相関関数である．これを用い, 297Kと367Kでシニョリンの3D-RISM/MD計算を行い，構造ゆらぎの解析を行う．

【シニョリン】 アミノ酸配列はGly-Tyr-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Thr-Trp-Glyである．各アミノ酸の疎水性スコア[7]を表1に示す．

amino acid	Gly	Tyr	Asp	Pro	Glu	Thr	Gly	Thr	Trp	Gly
hydrophobicity scale	0.00	0.96	-0.77	0.72	-0.64	0.26	0.00	0.26	2.25	0.00

表1. シニョリンのアミノ酸配列と疎水性スコア.

【結果】 真空中にシニョリン 1 分子を配置した系と，温度 297K，水のモデル TIP3P，密度 0.9973335g/cm^3[8]の溶媒にシニョリン 1 分子を配置した系に対し，共役勾配法を用いて構造最適化を行った．ここで，水の全相関関数はDRISM 理論により求め，比誘電率は78.6964 とした[9]．初期構造は PDB に登録されている構造(PDB code: 1UAO)の一つを用いた．これは, 2 次元 ^{1}H-NMR 法により決定された溶液中の構造である．

それぞれの立体構造を図 1 に示す． PDB 構造を基準とした場合の RMSD(Root Mean Square Deviation)は，真空での最適化構造では 1.98Å，溶媒中での最適化構造では 0.71Å であり，真空中のエネルギー安定構造は溶媒中のものとは大きく異なる．

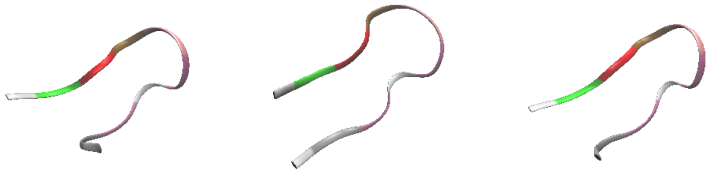

図 1. PDB 構造(左)，真空中での最適化構造(中)，溶媒中での最適化構造(右)

	In vacuo	In solution
BOND	3.71	2.37
ANGLE	14.27	13.28
DIHED	77.84	71.13
VDWAALS	-42.92	-52.72
EEL	-801.26	-636.90
1-4 VDW	28.75	31.41
1-4 EEL	544.30	542.72
ERISM	---	-222.84
TOTAL	-175.30	-251.56

表 2. BOND：結合伸縮によるエネルギー, ANGLE：結合角によるエネルギー, DIHED：二面角によるエネルギー, VDWAALS：非結合相互作用エネルギー, EEL：静電相互作用エネルギー, ERISM：過剰溶媒和自由エネルギー．単位は全て kcal/mol.

それぞれの構造でのエネルギー構成を表 2 に示す．真空中に比べて，静電相互作用の部分が溶液の場合は小さくなっているが，溶媒和自由エネルギーからの寄与で大きく安定化していることがわかる．3D-RISM/MD 計算の詳細な結果や GB/SA MD の結果との比較については当日報告する．

【参考文献】

[1]. S. Honda *et al*., Structure **12**, 1507 (2004).

[2]. T. Miyata and F. Hirata, J. Comp. Chem. **29**, 871 (2007).

[3]. T. Luchko *et al*., J. Chem. Theory Comput. **6**, 607 (2010).

[4]. D. Beglov and B. Roux, J. Phys. Chem. B **101**, 7821 (1997).

[5]. A. Kovalenko and F. Hirata, Chem. Phys. Lett. **290**, 237 (1998).

[6]. A. Kovalenko and F. Hirata, J. Chem. Phys. **110**, 10095 (1999).

[7]. Fauchè, J. and Pliaška, V. (1983). Hydrophobic parameters π of amino-acid side chains from the partitioning of *N*-acetyl-amino-acid amides. *Eur. J. Med. Chem.*, **18**, 369-75.

[8]. Journal of Chemical and Engineering Data, Vol. 20, No. 1, 1975

[9]. WATER A COMPREHENSIVE TREATISE, Edited by Felix Franks