

定温定圧レプリカ置換分子動力学法によって明らかになった高圧環境下におけるシニョリンの特異な振る舞い

¹総研大, ²分子研
○山内 仁喬^{1,2}, 奥村 久士^{1,2}

Unique behaviors of a chignolin under high pressure condition revealed by an isothermal-isobaric replica-permutation molecular dynamics simulation

○Masataka Yamauchi^{1,2}, Hisashi Okumura^{1,2}
¹ Department of Structural Molecular Science, SOKENDAI, Japan
² Department of Theoretical and Computational Molecular Science, Institute for Molecular Science, Japan

【Abstract】 Replica-permutation method is a better alternative to the replica-exchange method. However, the previous replica-permutation method is supposed to perform simulations only in the canonical ensemble. In this study, we propose the replica-permutation method in the isothermal-isobaric ensemble. This method performs better sampling efficiency than the isothermal-isobaric replica-exchange method.

We applied this method to a β -hairpin mini protein, chignolin. In this simulation, not only the folded state but also the misfolded state are observed. We calculated the temperature and pressure dependence of the thermodynamics quantities such as differences in partial molar enthalpy, partial molar volume and heat capacity. These quantities are in good agreement with experimental data. We also found new phenomenon that misfolded chignolin become more stable under high pressure condition and revealed its mechanism.

【序】 レプリカ置換法[1]はレプリカ交換法[2,3]を発展させたサンプリング手法である。レプリカ交換法では2つのレプリカ間で温度の交換を試みるが、レプリカ置換法では2つ以上のレプリカ間で温度を置換させる。このような遷移を可能とするために、レプリカ置換法ではメトロポリス法の代わりに諏訪・藤堂の方法[4]を使用し、リジェクト率を最小化している。そのため、レプリカ交換法よりも効率的にタンパク質の構造をサンプリングすることが可能となった。

これまでのレプリカ置換法ではカノニカルアンサンブルを実現するもののみが開発されてきた。カノニカルアンサンブルでは体積が変化しないため、圧力が制御されていない。そこで、本研究では定温定圧アンサンブルにおけるレプリカ置換法を開発し、定温定圧レプリカ交換法とサンプリング効率の比較を行った。さらに、本手法を10残基のアミノ酸からなるシニョリンへ適用し、部分モルエンタルピー差, 部分モル体積差, 定圧比熱差といった熱力学量を算出するとともに、Fold, Unfold, Misfoldの各状態の安定性について、その温度・圧力依存性を調べた[5]。

【方法 (実験・理論)】 定温定圧レプリカ置換法では、異なる M_0 個の温度 T_{m_0} と M_1 個の圧力 P_{m_1} を用意する。従って、全レプリカ数は $M=M_0 \times M_1$ となる。レプリカ置換法では、以下のようにレプリカを置換することを考える。

$$X_\alpha = \left[x_{m_0(1), m_1(1)}^{[1]}, \dots, x_{m_0(M), m_1(M)}^{[M]} \right] \rightarrow X_\beta = \left[x_{n_0(1), n_1(1)}^{[1]}, \dots, x_{n_0(M), n_1(M)}^{[M]} \right]$$

ここで $m_0(m)$, $n_0(m)$ はレプリカから温度パラメータへの置換関数、 $m_1(m)$, $n_1(m)$ はレプリカから圧力パラメータへの置換関数である。定温定圧アンサンブルにおいて、状態 X_α の重み因子は

$$w(X_\alpha) = \prod_{i=0}^{M-1} \exp\left(-\beta_{m_0(i)} \left(H(q^{(i)}, p^{(i)}) + P_{m_1(i)} V^{(i)}\right)\right)$$

となる。この重み因子を諏訪・藤堂の方法に代入することで、各状態への遷移確率が計算される。求めた遷移確率にしたがって状態を遷移させる。定温定圧アンサンブルにおける分子動力学シミュレーションと状態遷移を繰り返すことで定温定圧レプリカ置換分子動力学法を実行することができる。Fig. 1 に示すように、定温定圧レプリカ交換法よりもパラメータラベルの遷移確率が約 3 倍高く、効率的なシミュレーションが実現されている。

【結果・考察】 シニョリンの構造サンプリングは 300~450K の温度と 0.1~500MPa の圧力を用いた。180ns のシミュレーション中に Folding-Unfolding イベントを 1 レプリカ当たり平均 2.3 回引き起こし、十分な構造サンプリングが実現した。

シニョリンの変性温度 T_m , 部分モルエンタルピー差 ΔH , 部分モル体積差 ΔV を見積もったところ実験値と良い一致を示した。さらに、実験では見積もりが困難であった定圧比熱差 ΔC_p の値を算出することに成功した。

さらに本シミュレーションから、Fold 状態のシニョリンは圧力が増加するにつれて構造が壊れる一方で、Misfold 状態のシニョリンは逆に安定化することを発見した。ペプチドの 2 次構造は通常加圧とともに壊れるので、この現象は通常とは異なる特異なものである。この特異な現象のメカニズムは以下の様に説明できる (Fig. 2)。圧力の増加に伴って、より多くの水分子がシニョリンに水和するようになる。Fold 状態では Tyr2 と Trp9 の側鎖が同じ方向を向いており、疎水コアを形成している。それゆえに、ヘアピン構造を形成している水素結合が水分子に対して露出になっている。圧力増加に伴って水分子がシニョリンに近づくことで、露出している水素結合を破壊してしまう。一方で、Misfold 状態では Tyr2 と Trp9 の側鎖が異なる方向を向いており、側鎖が構造形成に重要な水素結合を水分子から隠すように配置している。そのため、水分子が水素結合を壊しにくくなっている。

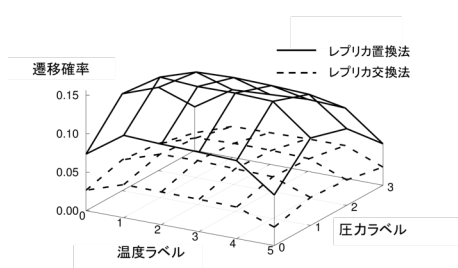


Fig. 1. Transition ratio of parameter labels

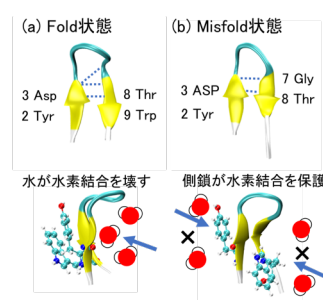


Fig. 2. Mechanism of structural stability under high pressure condition

【参考文献】

- [1] S. G. Itoh and H. Okumura, *J. Chem. Theory Comput.* 9 (2013) 570.
- [2] K. Hukushima and K. Nemoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* 65 (1999) 1604.
- [3] Y. Sugita and Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* 314 (1999) 141.
- [4] H. Suwa and S. Todo, *Phys. Rev. Lett.* 105 (2010) 12060.
- [5] M. Yamauchi and H. Okumura, *J. Chem. Phys.* submitted