

# タンパク質-リガンド複合体への共溶媒効果の系統的解析



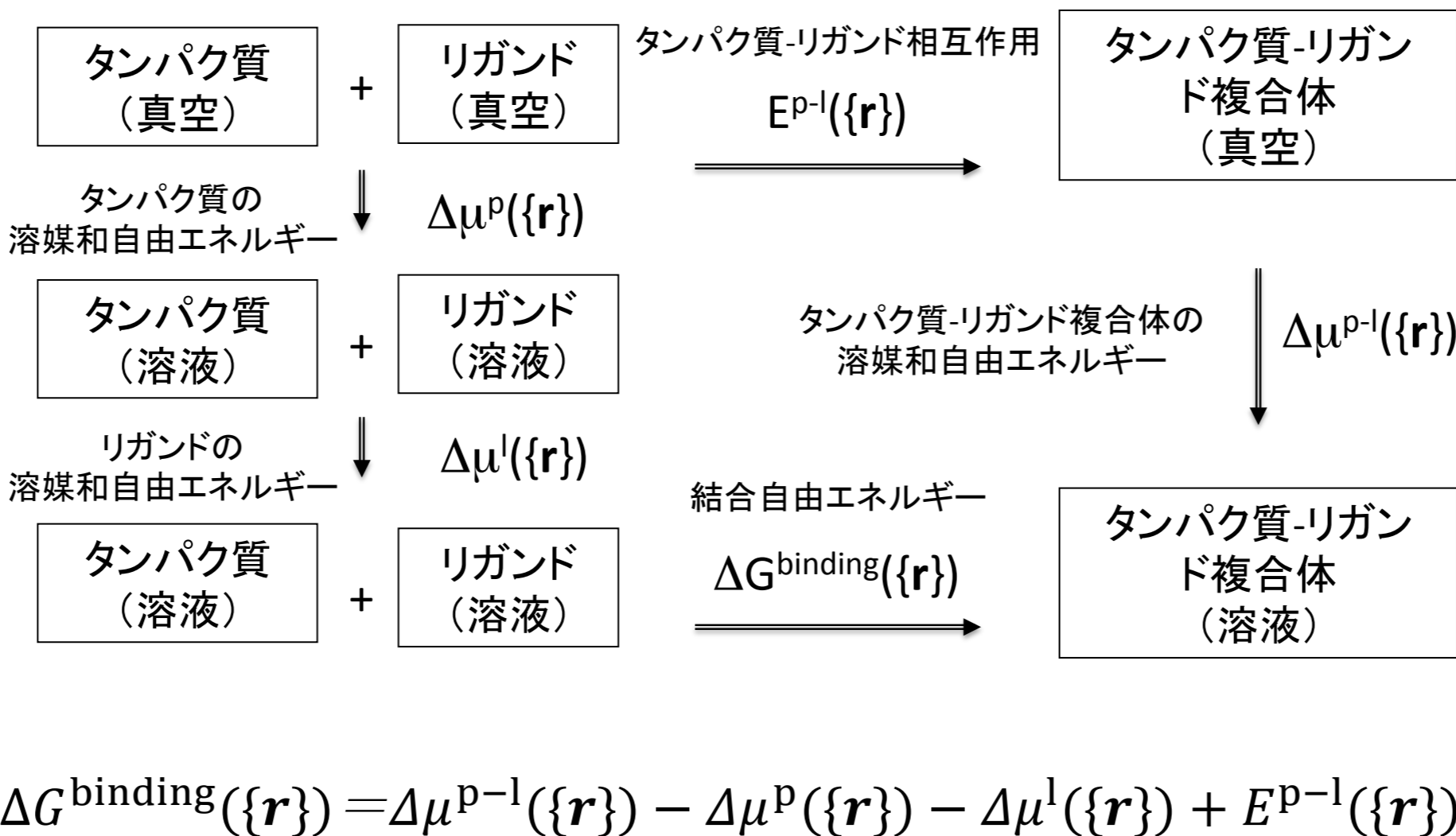
## Background & Strategy

様々な種類・濃度において共溶媒が、タンパク質-リガンド複合体に及ぼす構造安定性への影響を調べたい。

タンパク質-リガンドの結合自由エネルギーを、様々な種類・濃度での共溶媒-水混合溶媒中で計算する。

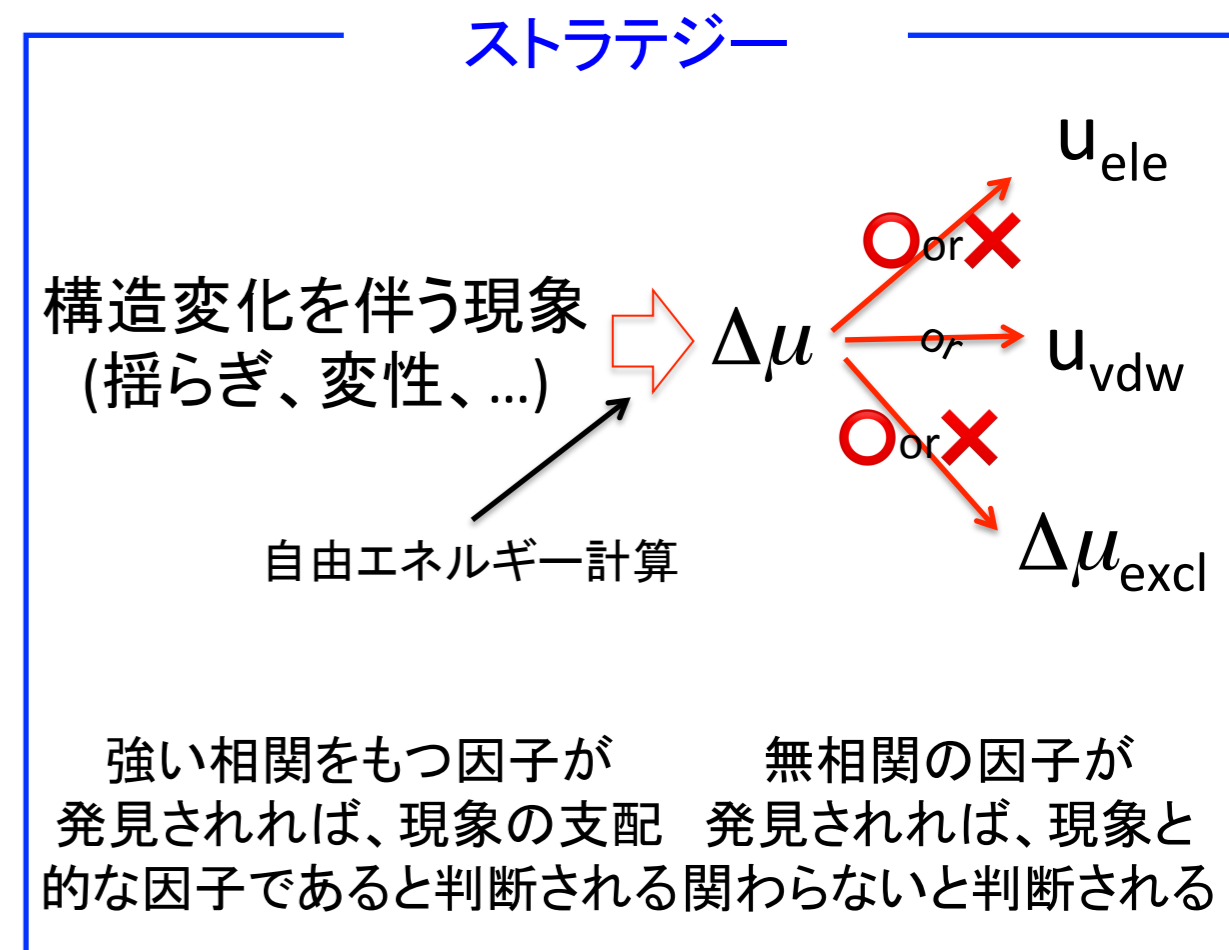
結合自由エネルギーと構造に関する因子 (SASA, # of salt bridges, etc...)との相関解析を行う。

共溶媒条件と構造安定性への影響の知見の蓄積が、タンパク質構造のファインチューニング手法の第一歩に。



## 相関解析によるメカニズム解析

自由エネルギーと各種相互作用成分などとの相関を調べる



## Method

### エネルギー表示法の枠組み

溶媒分子を露わに考慮した全原子モデルでの精密な自由エネルギー計算。構造情報を明示的に取り扱わず、エネルギー軸に溶質-溶媒配置の情報を射影。新タイプの密度汎関数理論 (古典溶液 DFT) ... エネルギー密度による定式化

$$e^{-\beta\Delta\mu} = \langle e^{-\beta \sum_i v_i(\mathbf{x}_i)} \rangle \quad \epsilon=v(\mathbf{x}) \text{ の統計情報を使って } \Delta\mu \text{ を構築}$$

$i$ : 溶媒種,  $\mathbf{x}$ : 溶媒座標,  $v_i(\mathbf{x})$ : 溶質-溶媒相互作用

溶媒和自由エネルギー

$\rho(\epsilon)$ : 溶液系での  $\epsilon$  の分布  
 $\rho_0(\epsilon)$ : 参照溶媒系での  $\epsilon$  の分布

$$\Delta\mu = \int d\epsilon \rho(\epsilon) - k_B T \int d\epsilon [(\rho(\epsilon) - \rho_0(\epsilon)) - \rho(\epsilon) \log \frac{\rho(\epsilon)}{\rho_0(\epsilon)} - \beta(\rho(\epsilon) - \rho_0(\epsilon))\Omega(\epsilon)]$$

$\epsilon = (\text{van der Waals 相互作用}) + (\text{静電相互作用})$

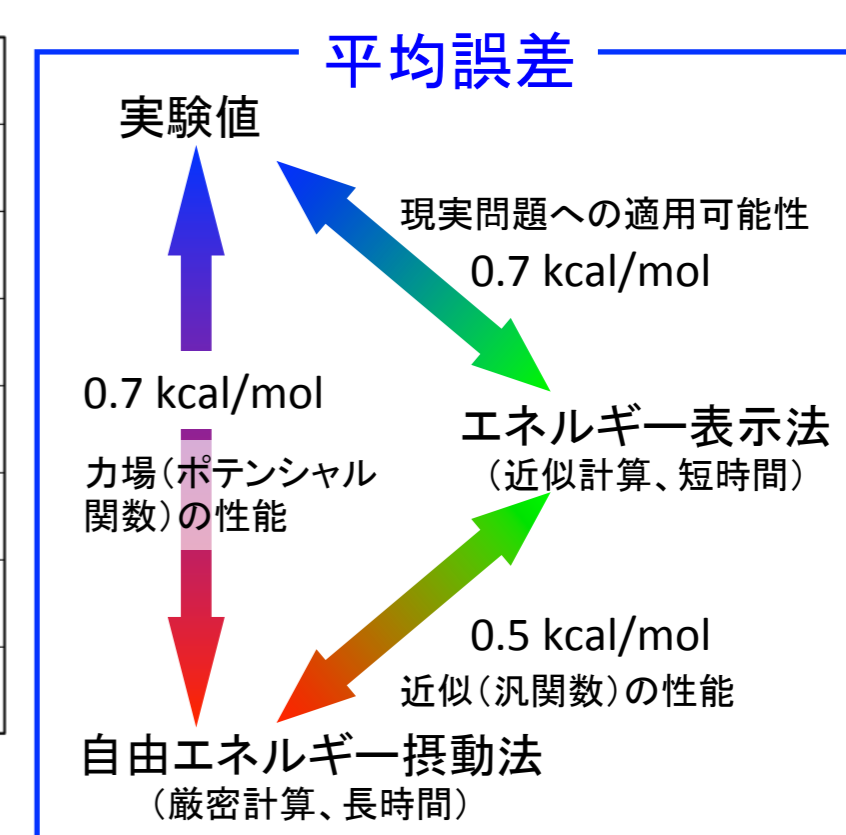
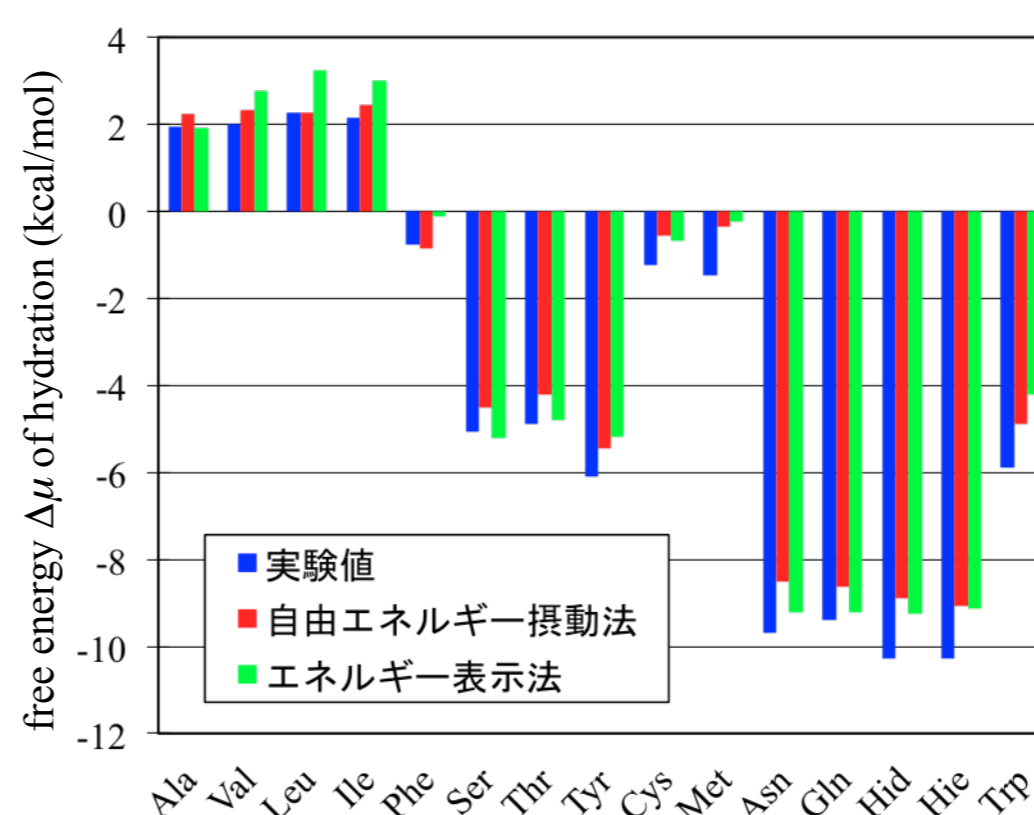
排除体積効果の評価 (溶質挿入による空隙生成の自由エネルギーペナルティ = 疎溶媒効果の主要部分)

$$\Delta\mu_{\text{excl}} = \int_{\epsilon_{\text{cutoff}}}^{\infty} d\epsilon f(\epsilon)$$

$\rho(\epsilon)=0, (\epsilon > \epsilon_{\text{cutoff}})$

## 高精度の計算

エネルギー表示法 vs. 自由エネルギー摂動法 (アミノ酸アナログ)



## 高効率の計算

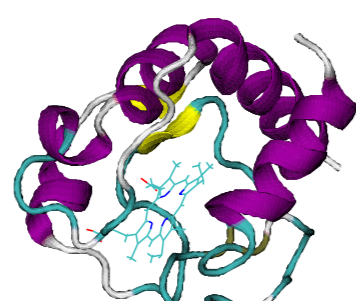
どのようなポテンシャル関数に対しても 1次元の座標

溶質および溶媒分子を、全体で1つのものとして扱う

原子座標などの細かい空間構造情報は捨象

## Results & Future works

cytochrome c  
104 残基, 1674 原子  
heme (75 原子)



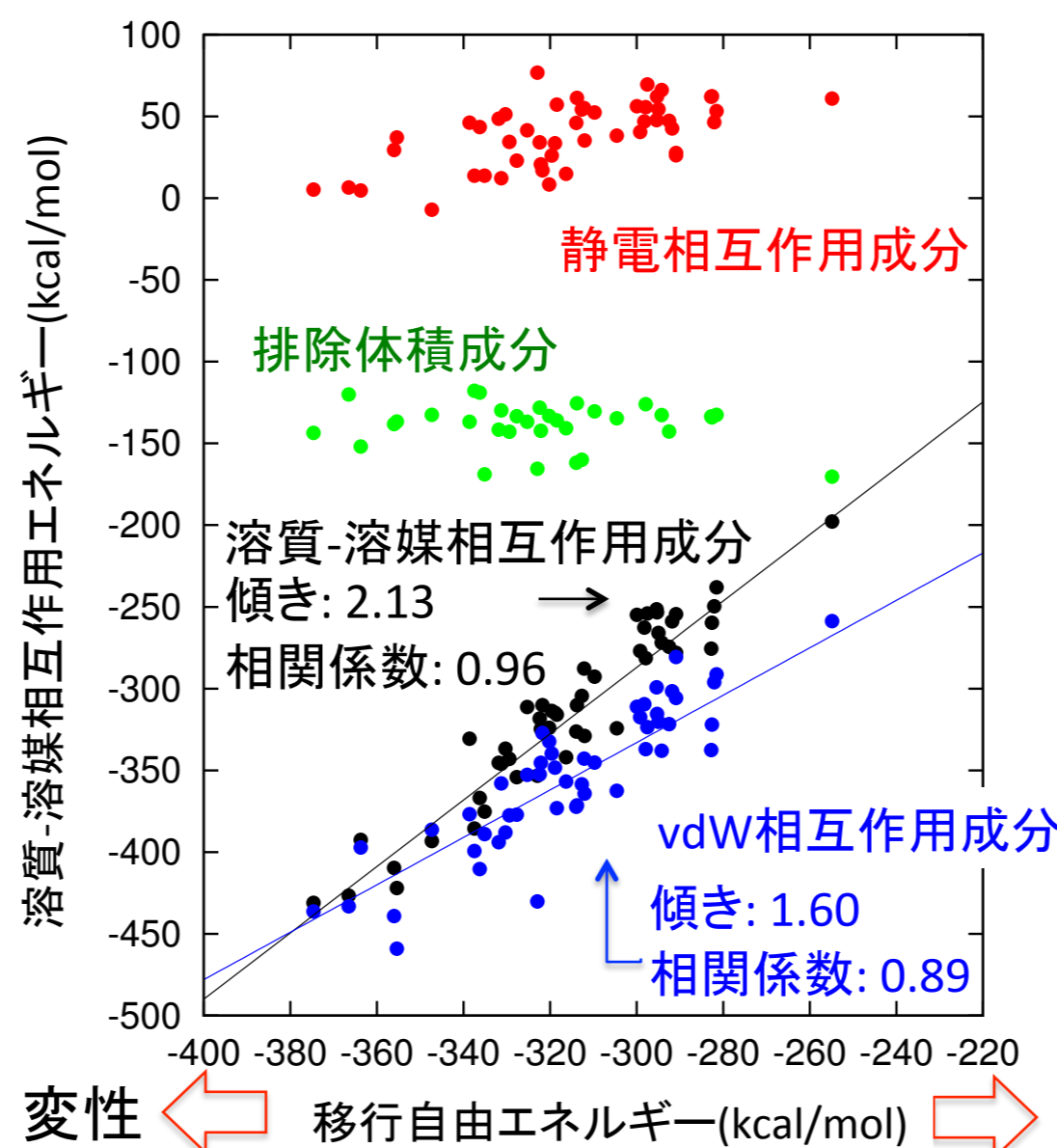
in 8 M 尿素/水混合溶液

移行自由エネルギーは、静電相互作用成分と相関が弱い

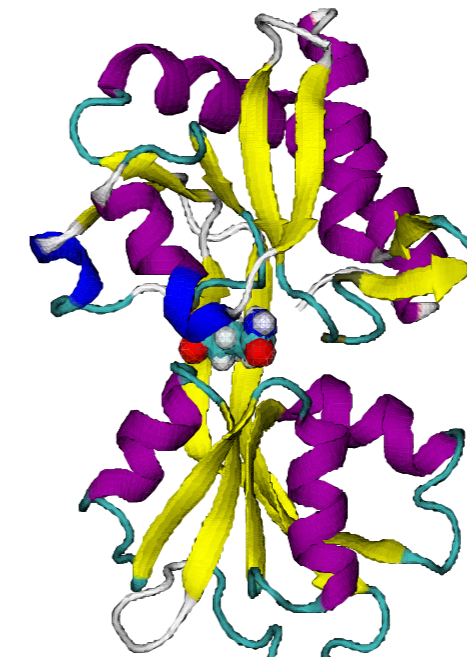
排除体積成分と無相関

vdW 相互作用成分と強い相関

変性は、vdW 相互作用成分が支配



### Glutamine Binding Protein (GBP)



水: TIP3P, 尿素: AMBER+Karino(2013)

タンパク質: parm99SB, リガンド: Horn(2014)

