

山守 優 (阪大基礎工)

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



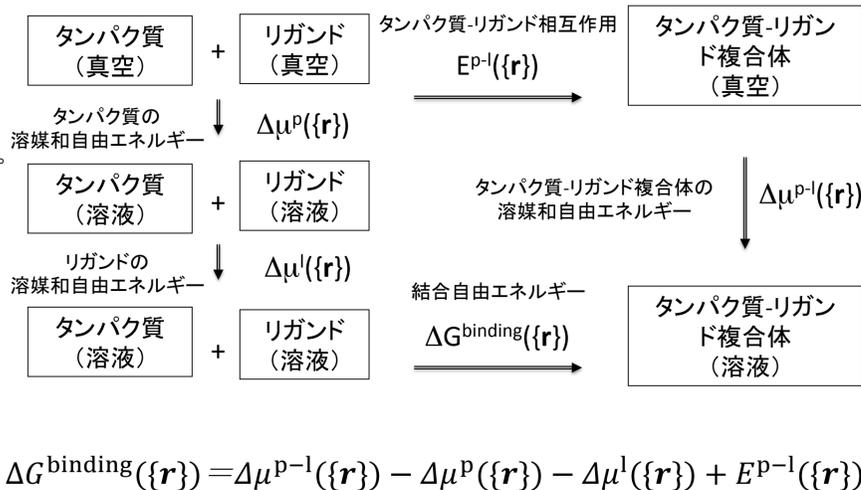
Background & Strategy

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。

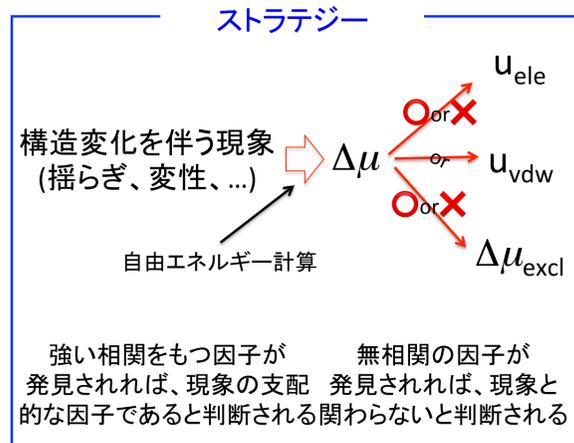
結合自由エネルギーと構造に関する因子 (SASA, # of salt bridges, etc...)との相関解析を行う。

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

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

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

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

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

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

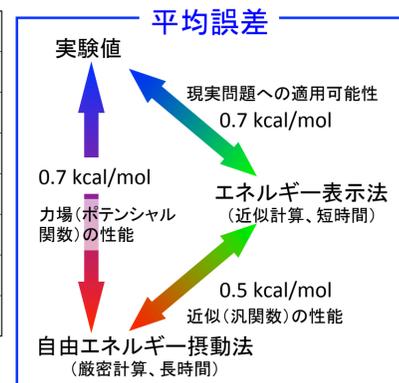
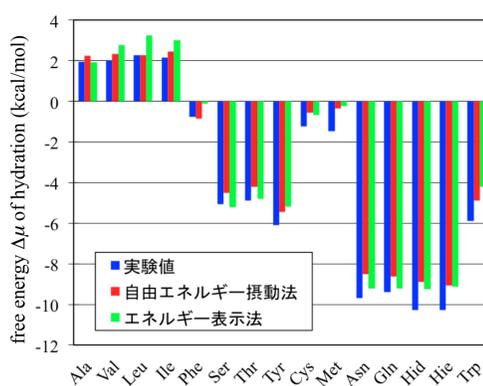
排除体積効果の評価
(溶質挿入による空隙生成の自由エネルギーペナルティ = 疎溶媒効果の主要部分)

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

$\rho(\varepsilon)=0, (\varepsilon > \varepsilon_{\text{cutoff}})$

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

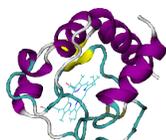
どのようなポテンシャル関数
に対しても 1次元の座標

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))



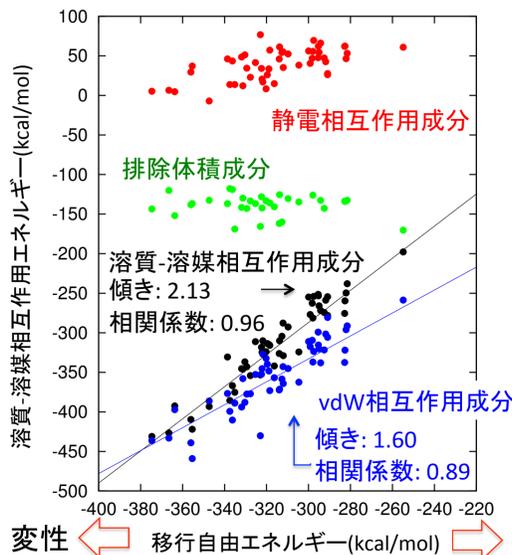
in 8 M 尿素/水混合溶液

移行自由エネルギーは、静電相互作用成分と相関が弱い

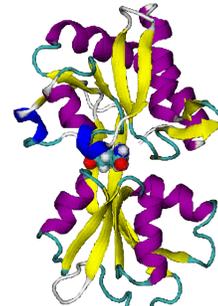
排除体積成分と無相関

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)

