

分子動力学とエネルギー表示理論 を用いた共溶媒変性効果の自由エネルギー解析

○山守 優¹, 石塚 良介¹, 松林 伸幸¹

¹ 阪大院基礎工

yamamori@cheng.es.osaka-u.ac.jp

尿素をはじめとする共溶媒の添加によるタンパク質変性メカニズムの詳細は未だに解明されていない。現在でも、実験・計算の両方面から、尿素とタンパク質の直接相互作用が変性の原因であると主張する直接メカニズム、尿素と水の相互作用の変化が変性の原因であると主張する間接メカニズムそれぞれを支持する研究が提出されている。さらに、直接相互作用の観点からも、静電相互作用と van der Waals 相互作用のどちらが支配的であるか、主鎖と側鎖とのどちらの相互作用が支配的であるかといった議論が続けられている。

本研究では、cytochrome *c* を対象にし、分子動力学シミュレーション (MD) とエネルギー表示理論を用いた自由エネルギー解析によって、尿素による変性メカニズムについての知見を得た。尿素/水混合溶媒 (8 M) 中の MD によって cytochrome *c* の 50 変性構造をサンプリングし、それぞれの構造について純水から尿素/水混合溶液への移行自由エネルギーを計算した。エネルギー表示理論に基づく自由エネルギー計算は、高精度の近似法であり、従来法である Bennett Acceptance Ratio 法や熱力学的積分法などと比較して同程度の精度の計算を一

桁少ない計算時間で行うことが可能である。MD とエネルギー表示理論を組み合わせることにより、多数の構造に対する効率的な移行自由エネルギーの計算が可能となった。移行自由エネルギーとタンパク質・溶媒間の相互作用エネルギーの相関解析によって、移行自由エネルギーとタンパク質・共溶媒間の van der Waals 相互作用には強い相関があり、また、タンパク質の主鎖および側鎖と共溶媒間の相互作用はどちらも、無視できない程度に強い相関があることが明らかになった

(図)。本研究の結果によって、尿素変性のメカニズムは、共溶媒・タンパク質間の van der Waals 相互作用に基づく直接メカニズムであることが明らかになった。

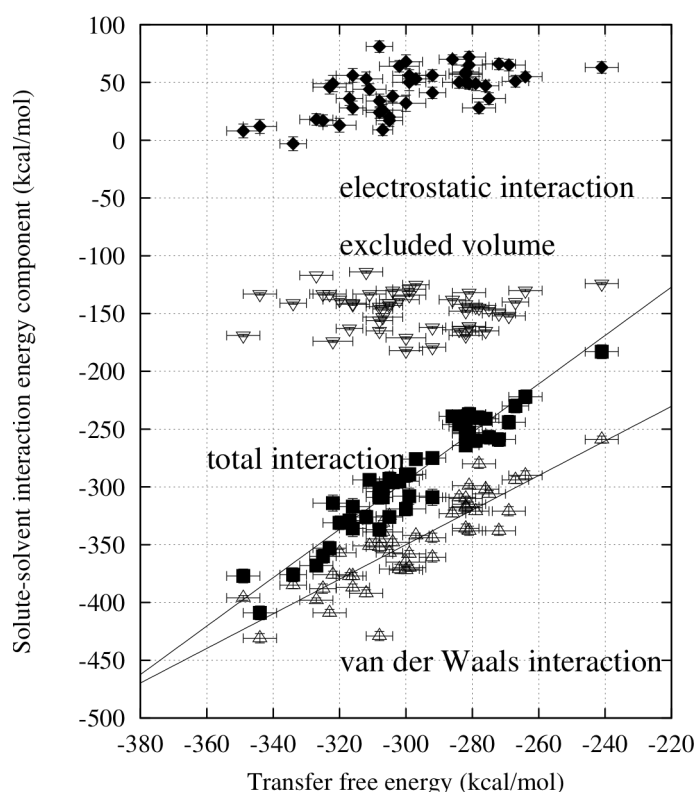


図 移行自由エネルギーとタンパク質・溶媒間の相互作用エネルギー成分の相関。順に、静電相互作用(◆)、排除体積項(▽)、全相互作用(■)、van der Waals 相互作用(△)。

参考文献

Yamamori, Y., Ishizuka, R., Karino, Y., Sakuraba, S., Matubayasi, N. *J. Chem. Phys.* 2016, 144, 085102