

Theoretical study of the effect of solvents on  
the function and structure of biomolecules by  
the integral equation theory of solvation

谷本, 勝一

<https://hdl.handle.net/2324/4059992>

---

出版情報：九州大学, 2019, 博士（理学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 谷本 勝一

論 文 名 : Theoretical study of the effect of solvents on the function and structure of biomolecules by the integral equation theory of solvation  
(液体の積分方程式理論による溶媒が生体分子の機能と構造に及ぼす影響の理論的研究)

区 分 : 甲

## 論 文 の 要 約

### 1. 序論

生体分子は生体内で非常に多くの溶媒分子に囲まれ、それらと相互作用しながら存在している。生体分子はそれ自身内の相互作用に加えて、水素結合や疎水性相互作用等の溶媒分子との相互作用により構造を維持しており、生体分子が機能を発揮する際にはその溶媒和構造が大きく変化する。そのため、生体分子の立体構造や生体内過程を詳細に理解するためには、生体分子-溶媒分子間の微視的な相互作用や溶媒和構造を分子レベルで記述できる手法が必要となる。分子動力学(MD)シミュレーションは溶液中での生体分子の構造や機能を分子レベルで理論的に解析する上で、現在最も広く用いられている計算手法である。原理的には、MDシミュレーションにより生体分子周囲の詳細な溶媒分布や溶媒和に関する熱力学量を正確に計算することが可能であるが、計算資源の制約から、扱える粒子数及び実行できるサンプリング数の任意性や計算結果の初期配置依存性といった問題がある。この問題は溶液中に複数の溶媒種を含む混合溶媒系だと特に顕著になる。これとは別の理論的アプローチとして液体の積分方程式理論がある。この手法は統計力学に基づいて、溶質-溶媒分子間の微視的な相互作用を考慮した溶媒の分布関数を与える。さらに、得られる溶媒分布は溶媒分子の数やサンプリング数の制限を受けない。この特徴はMDシミュレーションではサンプリングが困難な、共溶媒種を含む混合溶媒系における生体分子の振る舞いを解析する上で特に威力を発揮する。

本博士研究では生体内過程における溶媒の役割に着目し、熱力学的観点及び生体分子のダイナミクスに及ぼす影響の観点から理論研究を行った。特に、より広範な生体内過程への理論的アプローチを可能にすることを目指して、液体の積分方程式理論により計算される溶媒和に関する熱力学量の計算精度改善について検討し、また、複数の溶媒種が共存している混合溶媒系における生体分子のダイナミクスを扱うための理論手法を提案した。

### 2. CBM36 の糖鎖結合のイオン種依存性: MDシミュレーションと3D-RISM法によるアプローチ

CBM36 と呼ばれる糖鎖結合タンパク質の糖鎖結合メカニズム及び結合サイトのイオン種依存性を、MDシミュレーションと液体の積分方程式理論の一つである3D-RISM法を用いて解析した。CBM36はCa<sup>2+</sup>結合時には糖鎖結合能を示し、Mg<sup>2+</sup>結合時には失活するという特異な性質をもつことが知られているが、糖鎖結合のメカニズム及び糖鎖に対する親和性のイオン種依存性の詳細は未解明であった。Ca<sup>2+</sup>結合時とMg<sup>2+</sup>結合時のそれぞれにおける糖鎖結合に伴う自由エネルギー変化を計算した結果、Ca<sup>2+</sup>結合時には糖鎖との結合により系が安定化し、さらにCa<sup>2+</sup>と糖鎖のヒドロキシル酸素間の静電相互作用が結合の駆動力となることが分かった。一方で、Mg<sup>2+</sup>結合時にはシミュレー

シヨンの実行中に糖鎖が結合サイトから離れてしまい、また糖鎖との結合に伴い系が不安定化したことから  $Mg^{2+}$  結合時には糖鎖親和性を失うことを理論的に再現した。  $Ca^{2+}$  結合時との比較から、  $Mg^{2+}$  結合時に親和性を失う原因が糖鎖を結合する際のイオンの脱水和に伴う過剰な溶媒和自由エネルギーの損失にあることを明らかにした。

### 3. RISM 法により計算された溶媒和自由エネルギーに対する分子配向相関の影響

溶媒和自由エネルギー(SFE)は溶質の溶媒和状態の指標となる物理量であり、溶液内で起こる様々な生体内過程を扱う上で重要な熱力学量である。RISM 法は種々の近似の下で SFE の解析的な計算式を与えることから、MD シミュレーションと比較して低コストで SFE を計算できる。一方で、RISM 法で得られる SFE は絶対値の計算精度に問題があることが以前から指摘されている。この計算精度に関する問題の一因として RISM 法で用いられている近似である、相互作用点モデルの導入による分子配向の平均化が挙げられる。この近似に対する補正法として提案されている repulsive bridge correction (RBC)及び部分波展開(PW)法を用いて分子配向の取り込みが液体の積分方程式理論の計算精度に及ぼす影響を評価した。まず、分子配向に対する補正を 3D-RISM 法及び 1D-RISM 法に適用し、新たな SFE の計算式を導出した。続いて補正を適用した SFE の計算式と従来の SFE の計算式とで計算結果を比較したところ、分子配向に対する補正により精度が大幅に改善され、かつその補正は主に SFE の非静電項の改善に寄与することが分かった。また、3D-RISM 法と 1D-RISM 法とで、分子配向に対する補正に関して異なる傾向を示すことが分かった。

### 4. 溶媒環境によって誘起されるタンパク質の大規模な構造変化を記述する理論手法の開発

ある種のタンパク質は溶媒環境の変化に応じてその構造を変化させ、結果的に機能をも変化させる。このような溶媒環境の変化にตอบสนองして起こる生体内過程において、溶媒が機能に関連するタンパク質の大規模な構造変化を誘起する基本的なメカニズムに関しては現在でも活発に議論されている。通常の MD シミュレーションでは、その時間スケールの制約及び共溶媒種の正確な挙動の予測が困難であることから上記のような構造変化をそのまま取り扱うのは難しい。そのため溶媒が誘起するタンパク質の大規模な構造変化を理論的に解析するには、これら二つの問題を同時に解決する手法が必要である。上記の問題に対し、線形応答理論に基づき、タンパク質が受ける摂動をバイアスとして付加することで効率的に隣接する準安定状態にタンパク質を構造変化させる手続きを繰り返す手法である linear response path following (LRPF)法と 3D-RISM 法を組み合わせ、溶液の濃度変化や共溶媒種の影響によって引き起こされるタンパク質の構造変化を促進する計算手法を提案した。続いて提案した手法(LRPF/3D-RISM 法)をユビキチンの尿素変性に適用した。尿素水溶液環境を模した通常の MD シミュレーションでは 400 ns のシミュレーションでも目立った構造変化は見られなかったが、LRPF/3D-RISM 法を適用したところ 300 ns 以内のシミュレーションで顕著な構造変化を引き起こすことに成功した。先行研究により尿素水溶液中では  $\beta$ -シート構造から優先的に変性が起こることが報告されているが、得られたトラジェクトリはこのメカニズムを再現したものとなった。

### 5. 結論

本研究では生体内過程における溶媒の役割に関して、その熱力学的側面及び生体分子のダイナミクスに及ぼす影響の側面から理論研究を行った。さらに RISM 法の計算精度の改善に向けた新たな知見を得るとともに、溶媒環境によって引き起こされるタンパク質の大規模な構造変化を扱うための計算手法(LRPF/3D-RISM 法)を提案し、その有用性を示した。本研究により、多様な生体内過程に対するより詳細な理論的解析が可能となると期待される。