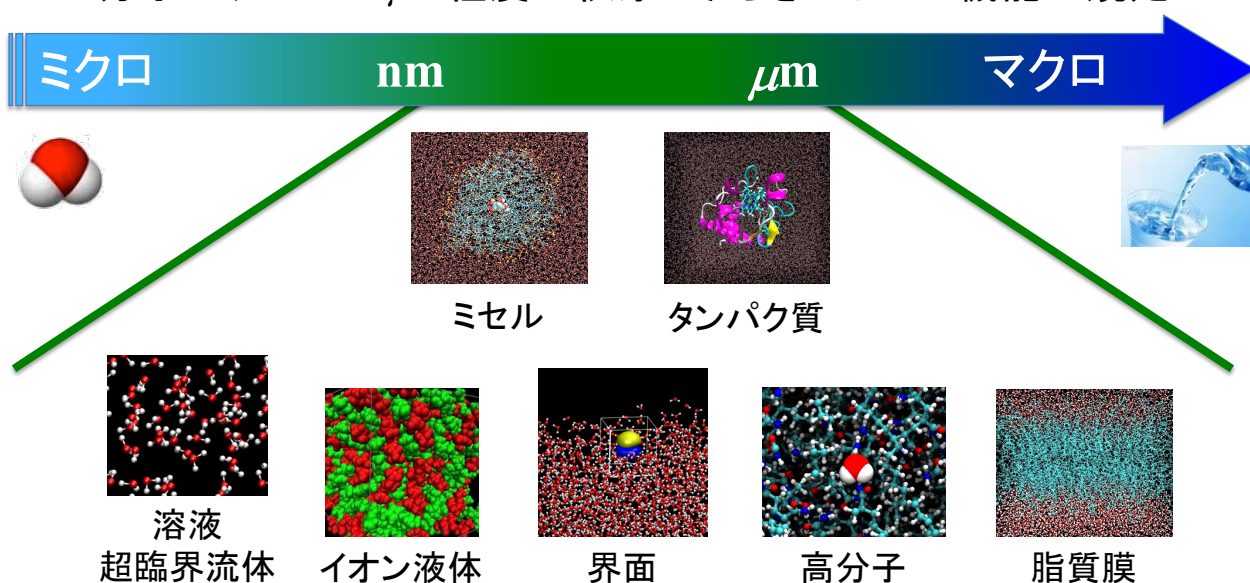


共溶媒添加による機能性分子の 会合制御の全原子エネルギー論

松林 伸幸
(大阪大学 基礎工学研究科)

ソフト分子集合系

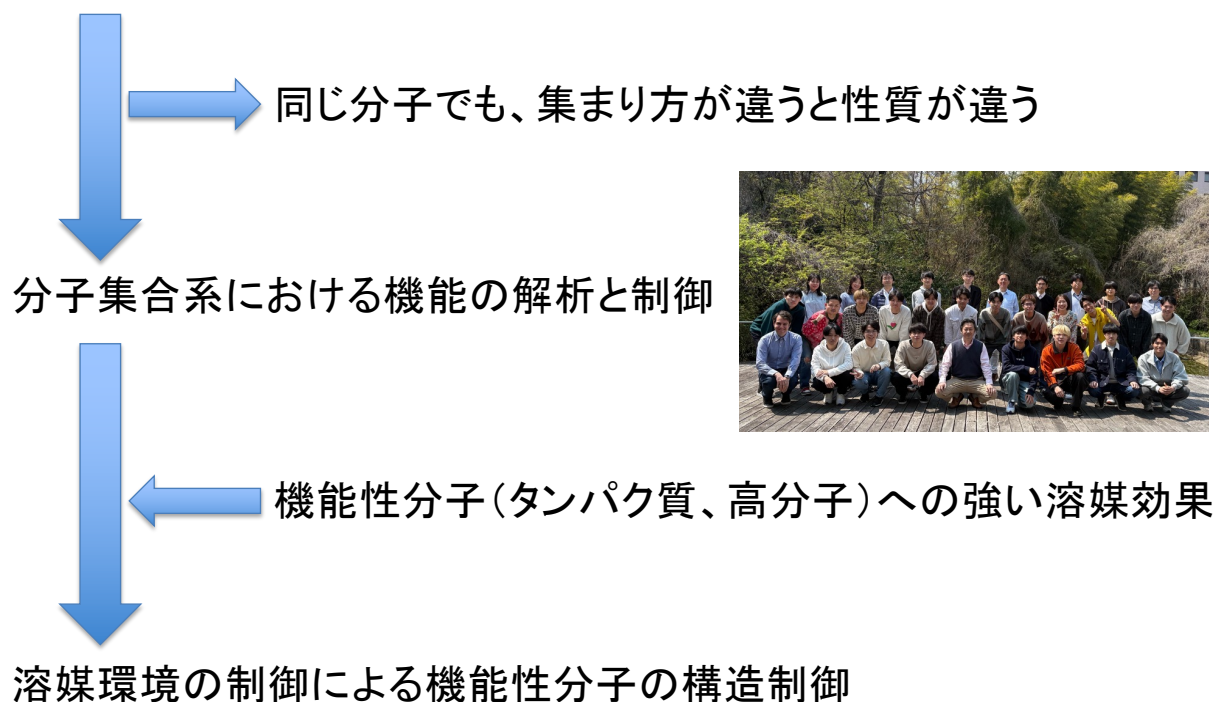
分子スケール～ μm 程度の秩序とゆらぎによって機能が規定



集合系の構成により発現する物質分配機能(溶解、吸収、吸着、...)と輸送機能の全原子MDと統計力学理論による解析とデザイン

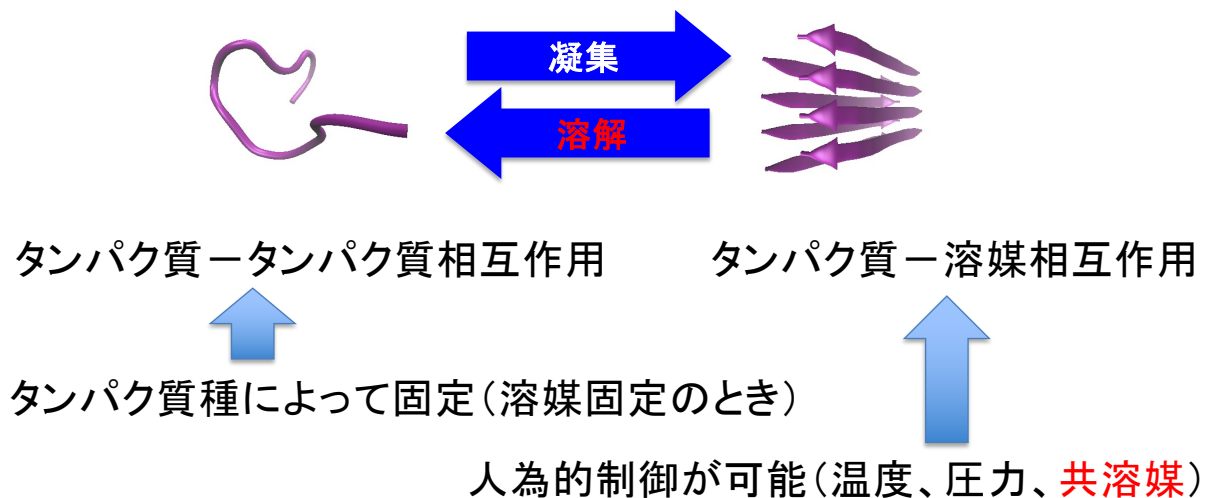
問題意識

超臨界水の構造・ダイナミクス・反応



タンパク質(ペプチド)の凝集と溶媒効果

アミロイド凝集: アルツハイマー病、パーキンソン病などの原因
ランダム凝集: 抗体医薬などの安定保存に支障



共溶媒 = 水とタンパク質以外の非反応性成分

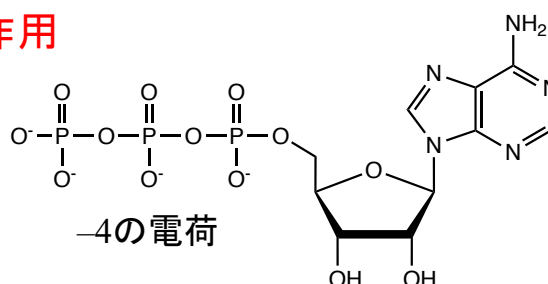
尿素: 溶解剤(および変性剤)として多用

ATP as a biological hydrotrope (*Science* 2017, **356**, 753)

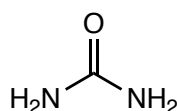
本講演

ATP(アデノシン3リン酸)の溶解作用

生体のエネルギー通貨
過剰な濃度で細胞に存在



全原子モデルを用いた分子動力学(MD)シミュレーションと
溶液統計力学理論によってエネルギー解析



ATPの強い溶解作用は尿素と同様にvan der Waals相互作用に由来

凝集への共溶媒効果の全原子計算

$A\beta$ (アミロイド β)₁₆₋₂₂: $A\beta_{1-40}$ や $A\beta_{1-42}$ の疎水コア

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu (7残基、122原子)

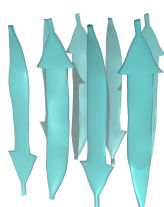
単量体



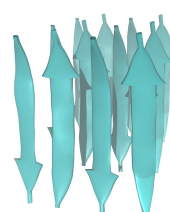
2量体



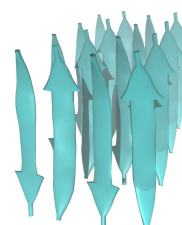
8量体



12量体



16量体

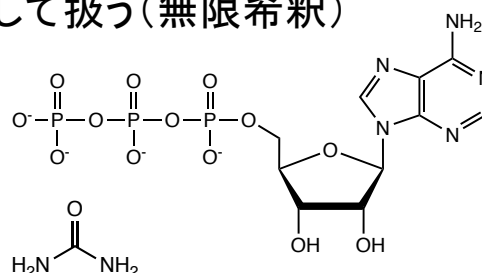


単量体や凝集体の丸ごとを1溶質粒子として扱う(無限希釈)

共溶媒: ATP(アデノシン3リン酸)、尿素

水 + 共溶媒 = 混合溶媒

溶媒和自由エネルギーの全原子計算



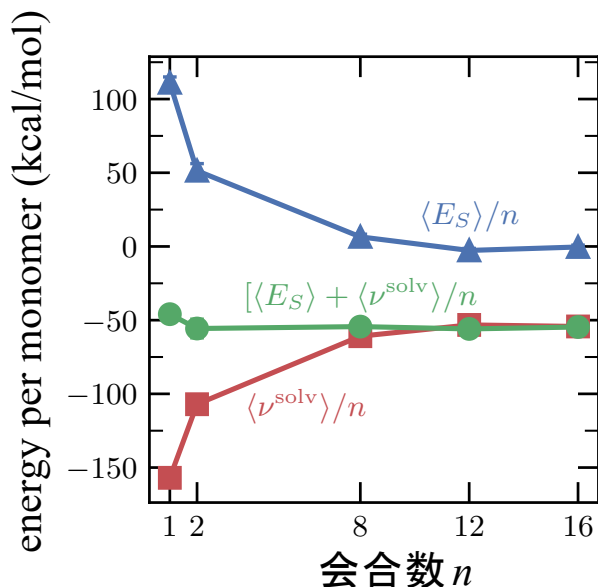
力場: Amber03w (ATP用に電荷を調整)、TIP4P/2005

純水溶媒中での凝集

E_S : 溶質内(ペプチドの分子内と分子間)の相互作用エネルギー

ν^{solv} : 溶媒和自由エネルギー

$\langle \dots \rangle$: 溶質構造上の統計平均



凝集:

ペプチド間相互作用(E_S)は促進

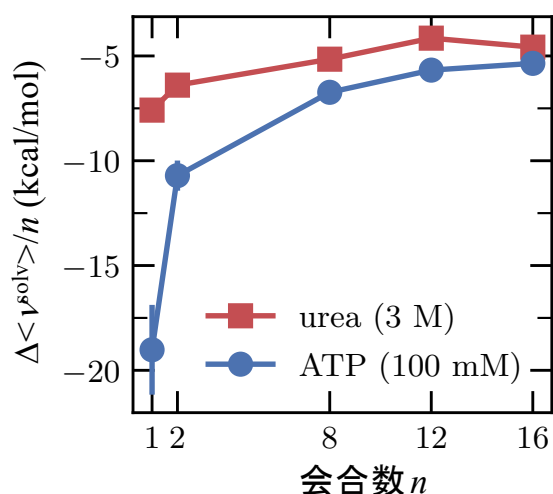
溶媒水(ν^{solv})は阻害

会合数 n 依存性

凝集体内相互作用 > 溶媒効果

混合溶媒中の溶媒和自由エネルギー ν^{solv}

$\Delta \langle \nu^{\text{solv}} \rangle = \langle \nu^{\text{solv}} \rangle (\text{共溶媒存在下}) - \langle \nu^{\text{solv}} \rangle (\text{純水溶媒})$



共溶媒濃度: ATPは 100 mM

尿素(urea)は 3 M

- 全ての会合数 n の溶質を安定化
- 会合数 n が小さいほど強く安定化



溶解性の向上(凝集阻害)

- 効果はATPの方が強い

? 溶質内エネルギー $\langle E_S \rangle$ の寄与

? 溶質構造とそのゆらぎ(配置エントロピー)の変化

? 溶質構造上の平均 $\langle \dots \rangle$ の意味(溶媒条件の設定)

変分定理と共溶媒効果

$$\log K(n \text{ 量体}) = -\frac{n}{k_B T} \left(\frac{\mu_n^{\text{ex}}}{n} - \mu_1^{\text{ex}} \right)$$

μ_n^{ex} : n 量体の過剰化学ポテンシャル
 c : 共溶媒濃度



変分定理(厳密)

$$\frac{\partial \mu^{\text{ex}}}{\partial c} = \int d\psi P(\psi) \frac{\partial (\nu^{\text{solv}}(\psi))}{\partial c}$$

過剰化学ポテンシャル μ^{ex} の共溶媒濃度 c の変化への応答は溶媒和自由エネルギー $\nu^{\text{solv}}(\psi)$ の応答の溶質構造 ψ 上での平均で決定(厳密)

$$\mu^{\text{ex}}(c) - \mu^{\text{ex}}(c=0) = \int d\psi P_0(\psi) (\nu^{\text{solv}}(\psi; c) - \nu^{\text{solv}}(\psi; 0)) + O(c^2)$$

純水溶媒中でサンプルした溶質(固定)構造 ψ に対して

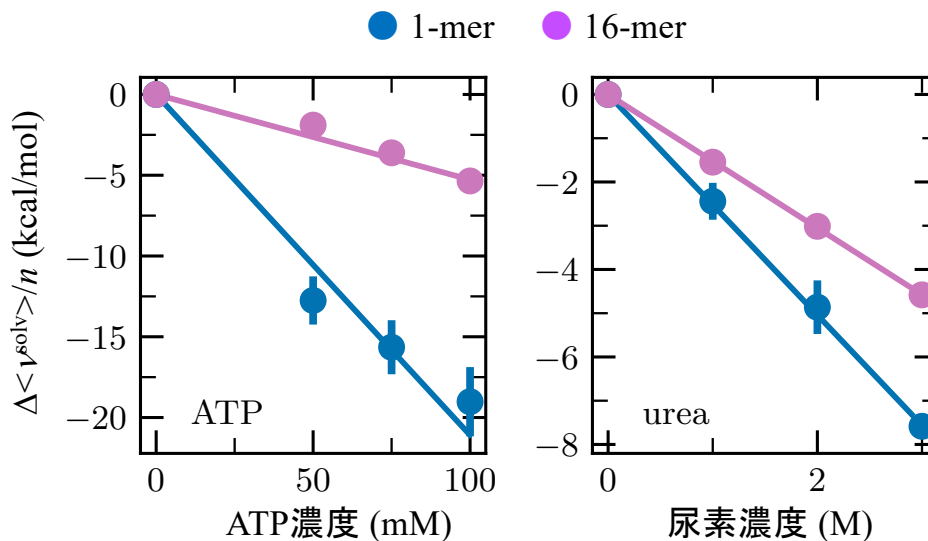
共溶媒のある無しでの溶媒和自由エネルギーの差を平均

溶質構造の変化は c 依存性の高次項に寄与

⇒ 共溶媒濃度が低いとき(線形領域)、 μ^{ex} への共溶媒添加効果は溶媒和自由エネルギーの変化のみで決定され、溶質構造の変化は寄与しない

共溶媒濃度への依存性

$$\Delta \langle \nu^{\text{solv}} \rangle = \langle \nu^{\text{solv}} \rangle (\text{共溶媒存在下}) - \langle \nu^{\text{solv}} \rangle (\text{純水溶媒})$$



$\langle \nu^{\text{solv}} \rangle$ は共溶媒濃度 c に対して線形

共溶媒効果の議論には $c = 0$ における微係数で十分

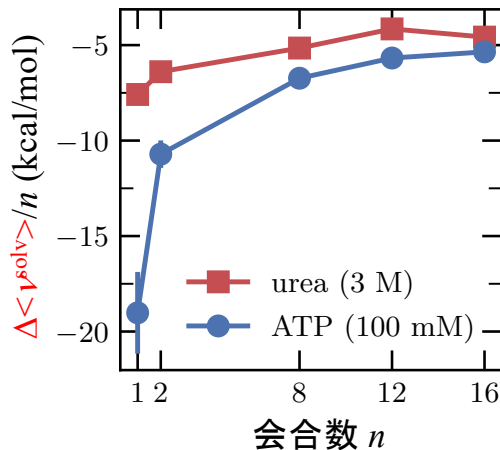
ATPや尿素の添加効果

Δ : 共溶媒添加に伴う変化

$$\Delta(\text{過剰化学ポテンシャル}) = \cancel{\Delta\langle E_s \rangle} + \Delta\langle \nu^{\text{solv}} \rangle + \cancel{\Delta(\text{配置エントロピー})}$$



共溶媒添加による会合平衡の変化は溶媒和効果のみで規定



- 会合数 n が小さいほど強く安定化し溶解性が向上 (凝集阻害)
- 効果はATPの方が強い



ペプチドが凝集する濃度？

凝集体形成への共溶媒効果

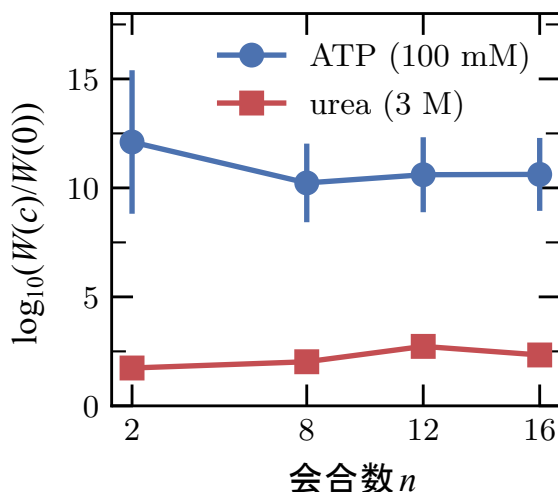
W : 凝集に必要なペプチド濃度 (W が大きいほど凝集しにくい)

$$\Delta\langle \nu^{\text{solv}} \rangle = \langle \nu^{\text{solv}} \rangle (\text{共溶媒存在下}) - \langle \nu^{\text{solv}} \rangle (\text{純水溶媒})$$

$$\log_{10} \left(\frac{W(c)}{W(0)} \right) = \frac{n \log_{10} e}{(n-1)k_B T} \left[\frac{\Delta\langle \nu^{\text{solv}} \rangle (n - \text{mer})}{n} - \Delta\langle \nu^{\text{solv}} \rangle (1 - \text{mer}) \right]$$

n : 会合数

c : 共溶媒濃度



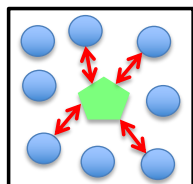
ATPを~10 mM加えると
 W は1~2桁増大

凝集阻害能: ATP $\gg$ urea
(同じ濃度では2桁大)

相互作用成分の寄与

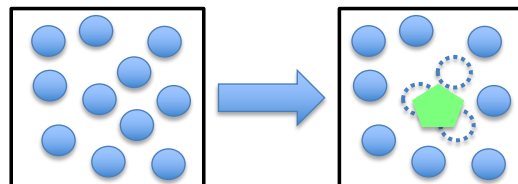
ε : 溶質－溶媒間2体相互作用エネルギー

$\varepsilon \lesssim 0$: 引力相互作用

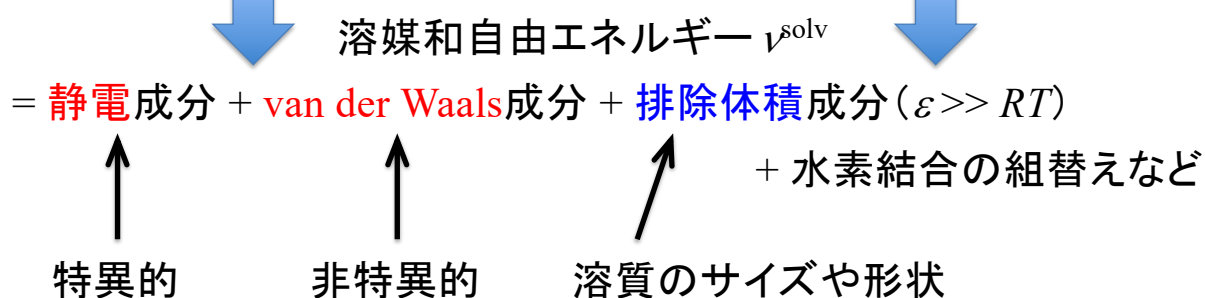


水素結合、極性、分散引力、...

$\varepsilon \gtrsim 0$: 斥力相互作用

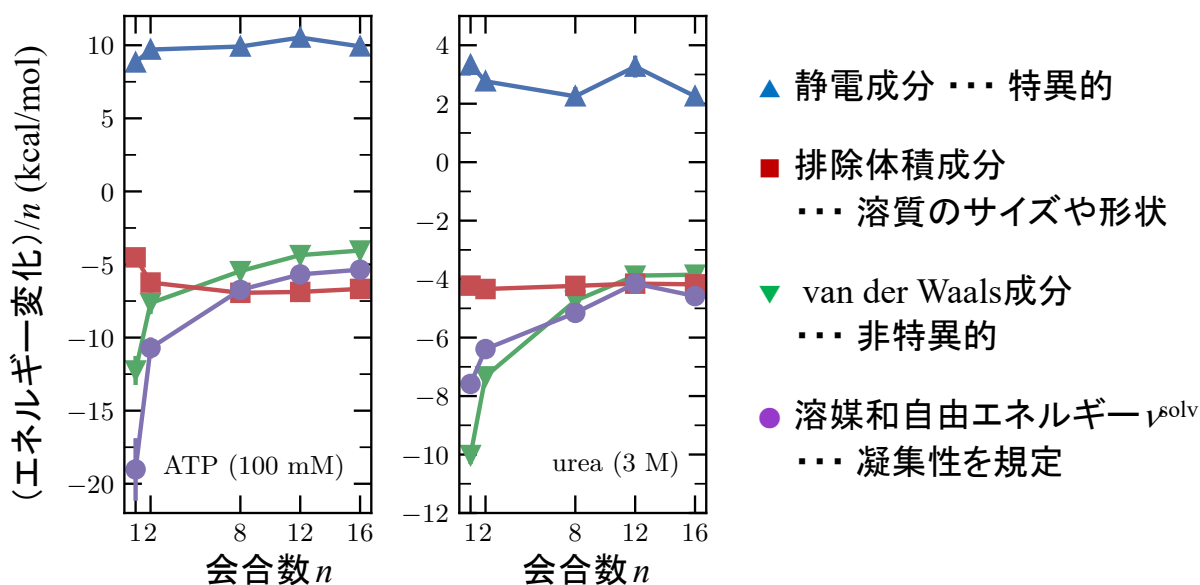


排除体積効果、疎水効果、...



ペプチド凝集における相互作用成分

溶質－溶媒相互作用の共溶媒添加による変化

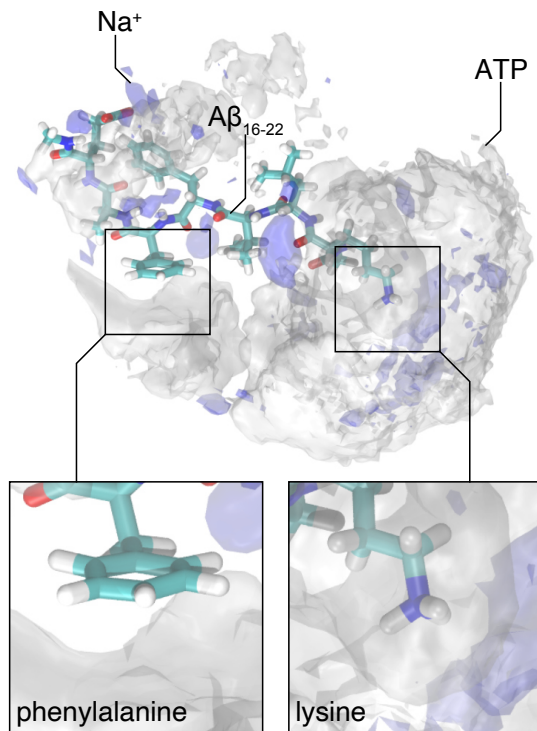


ATPと尿素で同様の傾向

凝集性変化を規定する $\Delta \nu^{\text{solv}}$ の n 依存性はvdW成分と相関

ペプチド上へのATPの吸着

$A\beta_{16-22}$ 周りのATPアニオンと Na^+ の空間分布

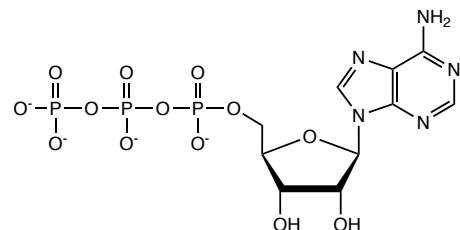


特定の吸着部位は無い

ATPとの静電相互作用の利得が
水との静電相互作用の損失と
バランス

まとめ

ATP(アデノシン3リン酸)の溶解作用を
全原子MDシミュレーションと
溶液統計力学理論で解析



溶媒和自由エネルギーだけを検討対象とすればよい

(溶質構造の変化は会合平衡に効かない)

溶媒和効果の成分分割によって支配的相互作用成分を同定

ATPは、尿素を「強化」した溶解剤である

尿素より2桁以上強い溶解作用

van der Waals相互作用による非特異的な凝集阻害

⇒ 機能性分子の溶解性や凝集性の制御に向けた溶媒組成の設計