

統合計算化学システム

MOE: 3D-RISM法による溶媒解析の応用事例

MOE 2011.10に新しく搭載されたSolvent Analysisは、3D-RISM^{*1}法に基づいて溶媒解析を行うプログラムです。統計解析的な手法で溶媒分子の確率密度を解析することにより、高速かつ高精度に溶媒分子の位置を予測します。ここでは、Solvent Analysisの応用事例を紹介します。

■Solvent Analysis

Solvent Analysisは、統計解析的な手法で、分子の周囲における水溶媒、塩、疎水性原子の確率密度分布を求めます。また、溶媒分子の確率密度から、受容体、リガンド、複合体のそれぞれについて溶媒和エネルギーを求めます。ここではそれぞれ ΔG_{solv}^{rec} 、 ΔG_{solv}^{lig} 、 $\Delta G_{solv}^{complex}$ とします。このとき、受容体-リガンドの結合における脱溶媒和相互作用エネルギー ΔG_{solv}^{bind} は次のように書けます。なお、溶媒相互作用のみを考えるので ΔG_{gas}^{bind} は無視されます。

$$\Delta G_{solv}^{bind} = \Delta G_{solv}^{complex} - \Delta G_{solv}^{rec} - \Delta G_{solv}^{lig}$$

これらの値を解析することで、リガンド結合部位における溶媒の影響を知ることができます。

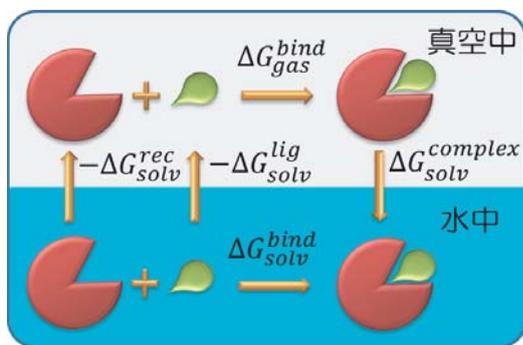


図1: タンパク質とリガンドの結合における熱力学的なサイクル

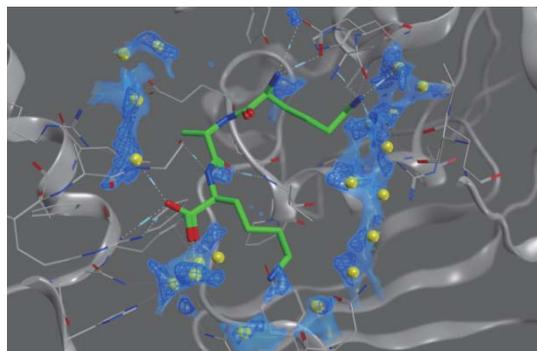


図2: PDB: 1JETのリガンド結合部位に対する3D-RISM法による水分子の位置の解析。黄: 結晶水、青: 水の酸素原子の確率密度の2種類の等値面(ソリッド=3、メッシュ=6)。

■水分子の位置

3D-RISMは結合ポケットにおける水分子の位置を解析することができます。図2は、結晶水(黄)と、3D-RISM法で解析した水の酸素原子の確率密度の等値面(ソリッド=3、メッシュ=6; 数値はバルク水の確率密度に対する比)の比較です。確率密度が高い領域(ソリッド)は、結晶水の位置と良い相関があります。より確率密度が高い領域(メッシュ)は、X線の水の位置と非常によく一致しています。3D-RISM法は、結晶水、非結晶水に関わらず、室温での水の確率密度分布を算出します。この確率密度のピーク的位置を使って、リガンド-タンパク質の結合における水分子の位置を予測することができます。

■水素結合における脱溶媒和ペナルティ

図3では、アミロイド前駆体タンパク質βサイト切断酵素(BACE, PDB: 3FKT)に対して3D-RISM法により計算した ΔG_{solv}^{bind} の2種類の等値面を描いています。

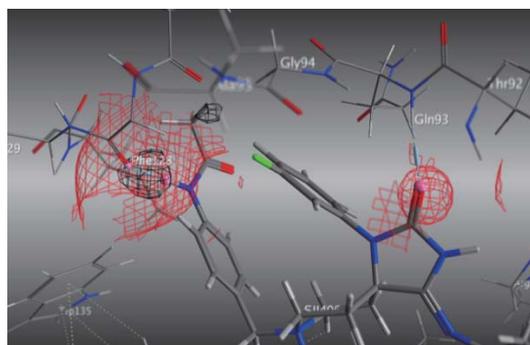


図3: 水素結合の脱溶媒和ペナルティ

3D-RISM法により計算した2種類の脱溶媒和相互作用エネルギーの等値面。赤メッシュ: 0.08 kcal/mol/Å³ 黒メッシュ: 0.64 kcal/mol/Å³

これらはいずれも正の ΔG_{solv}^{bind} をもつ領域、つまり脱溶媒和エネルギーがタンパク質-リガンド間の結合に対して不利に働く領域です。黒のメッシュは、赤のメッシュよりも8倍等値面レベルが高い領域です。この等値面の違いは、Gln93の領域よりもPhe128の領域の方が、水素結合の相手から溶媒を除くためのエネルギーがはるかに高いことを表しています。言い換えると、Phe128の領域では、脱溶媒和の効果が、タンパク質-リガンドの結合に対してGln93より不利に働いています。つまり、この2つの水素結合の比較では、Gln93領域の方が、2分子間の結合に対してより強く働いていることを示しています。



■リガンド結合部位の特徴づけ

図4では、3D-RISM法で解析したヒトレニン (PDB: 2IKO) のS3サブポケット内の水の酸素原子 (青メッシュ)、疎水性原子 (橙メッシュ) の確率密度、 ΔG_{solv}^{bind} の正領域 (赤)、負領域 (緑) のそれぞれの等値面を描いています。

水の酸素原子の確率密度の等値面は、S3サブポケット内にある程度水分子が局所的に存在し得ることを示しています。しかしながら、S3サブポケット全体に渡って脱溶媒和エネルギーが正となる領域が広がっています。

また、水の領域と比較して疎水性領域は、S3サブポケットをより満たしています。正の ΔG_{solv}^{bind} は、このポケット内の結晶水が不安定であることを示しており、これはつまりS3サブポケットは疎水性原子グループで満たされることが好ましいことを示唆しています。

さらには、疎水性原子グループを水素結合ドナー性の原子で修飾することにより、受容体の主鎖カルボニル (ΔG_{solv}^{bind} の負領域; 図4の緑) との相互作用が有利になることが予想されます。

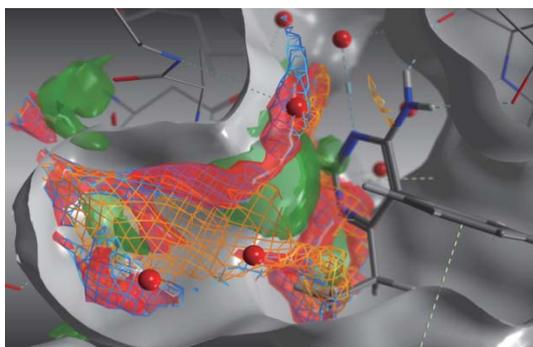


図4: ヒトレニン (PDB: 2IKO) のS3サブポケット
3D-RISM法により求めた水の酸素原子 (青メッシュ) と疎水性原子 (橙メッシュ) の確率密度の等値面と、 ΔG_{solv}^{bind} の正領域 (赤)、負領域 (緑)

■疎水性領域のハイライト

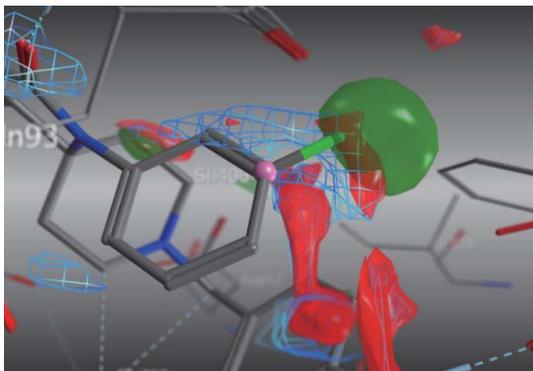


図5: 疎水性部位のハイライト
青メッシュ: 水の密度の等値面、赤: ΔG_{solv}^{rec} の正領域
緑: ΔG_{solv}^{bind} の負領域

図5では、BACE (PDB: 3FKT) の疎水性ポケットにおける受容体周辺の水の酸素原子の確率密度の等値面、 ΔG_{solv}^{rec} の正領域、 ΔG_{solv}^{bind} の負領域を示しています。局所的な水の周囲における ΔG_{solv}^{rec} の正領域は、ここの水がリガンドに置き換えられたことを示唆します。

ΔG_{solv}^{bind} の負領域があることから、脱溶媒効果により結合自由エネルギーを得ていることが分かり、これは水がリガンドにより置き換えられたことをより強く示唆します。

■置き換え可能な水分子の探索

図6で示した青の領域は、BACE (PDB: 3FKT) の複合体構造における水の酸素原子の確率密度が高い位置です。

しかしながら、この位置に結晶水は無く、しかも $\Delta G_{solv}^{complex}$ の値がほとんど0になっています。このことは、この位置に小さな疎水性の置換基を付けると相互作用が良くなる可能性があることを示しています。緑の矢印は、リガンドに置換基を付けることができる位置を示しています。実際に、このリガンドの改変により活性が上がるのが、Gordon Research Conference: Computer Aided Drug Design, 2011でGeorgia McGhaugheyにより紹介されました。

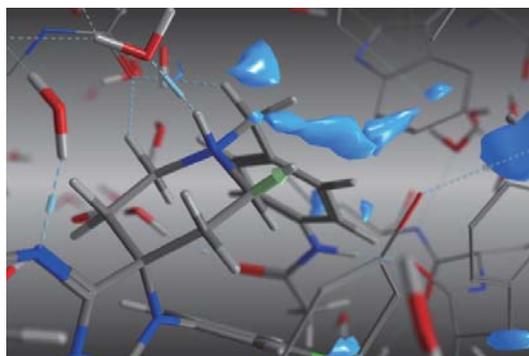


図6: 置き換え可能な水分子の探索
淡青: 3D-RISM法により求めた水の確率密度のピーク位置

■まとめ

Solvent Analysisは、高速かつ高精度に溶媒の解析を行うことができます。Core i7クラスのCPUで、典型的なタンパク質のリガンド結合部位の場合、数分でMD計算と同等精度の結果を出力します。

水溶媒や塩、疎水性原子の確率密度分布、溶媒和エネルギー分布を複合的に解析することで、これまで知ることが困難であったリガンド結合部位における溶媒の影響を容易に理解することができます。

*1 A. Kovalenko, F. Hirata, *J. Chem. Phys.*, **110**, 10095-10112(1999)