

疎水性相互作用へのイオンによる影響の検討

○藤田貴敏¹、渡邊博文^{2,3}、田中成典^{1,2,3}¹神戸大学大学院総合人間科学研究科(〒657-8501 神戸市灘区鶴甲3-11)²神戸大学大学院自然科学研究科(〒657-8501 神戸市灘区六甲台町1-1)³科学技術振興機構(JST) CREST

【序論】

疎水性相互作用は水溶液中で非極性分子が会合しようとする相互作用であり、生体内反応において重要である[1]。特にそのイオン依存性を評価することは、タンパク質や生体膜に与えるイオンの影響を論じる上で重要な視点である[2]。ところが、分子レベルでのそのメカニズムについては未だ不明な点が多い[3]。そこで本研究では、疎水性相互作用へのイオンによる影響を分子動力学(MD)シミュレーションにより検討する。

また、タンパク質のフォールディングにおいては、疎水性側鎖同士の会合の持続時間を知ることが重要であることが知られている[4]。そのため本研究では、疎水性相互作用のキネティクスと、さらにそのイオン依存性についても解析を行う。

【方法】

疎水性相互作用のモデル系としてメタンの会合を扱い、イオンとしては塩化ナトリウム、塩化アンモニウム、塩化グアニジニウムを用いた。メタンの濃度はおよそ 1.0M に、イオンの濃度はおよそ 2.0M とした。

ポテンシャル力場として、水は TIP3P を、イオンは OPLSAA を、メタン分子は United Atom モデルを用いた。上述の系に対してソフトウェア TINKER を用いて MD シミュレーションを行った。NVT アンサンブルのもとで温度は 300K とした。

疎水性相互作用の定量的な尺度として次式で定義されるメタン間の Potential of Mean Force (PMF) を計算した。

$$W(r) = -k_B T \ln g_{Me-Me}(r)$$

ここで $g_{Me-Me}(r)$ はメタン間の動径分布関数である。

またメタンの会合のキネティクスを解析するために、次式で定義される Distinct part of van Hove correlation function (DVH) をメタン間に対して計算した。

$$G_d(r, t) = \frac{1}{4\pi r^2 \Delta r} \frac{1}{N} \left\langle \sum_{i,j}^N \sum_{i \neq j}^N \delta[r - r_i(0) + r_j(t)] \right\rangle$$

このDVHはある粒子が時刻 $t=0$ に原点にあったときに、時刻 $t=t$ において別の粒子がそこから距離 r の位置に見出される確率に比例する。左辺で $t=0$ とおくと動径分布関数に比例する ($G_d(r, 0) = \rho g(r)$)。このDVHはメタン間の密度の時空の相関を表す。このDVHによりメタンの会合のキネティクスを解析する。

本研究ではこれら PMF や DVH がイオンの存在下、あるいはイオンの種類によりどのように変化するか、またその変化がどのようなメカニズムによりもたらされるかを検討する。

【結果】

MD 計算から得られたそれぞれの系のメタン間の PMF を図 1 に示す。

メタン間の疎水性相互作用は NaCl によって促進、NH₄Cl によって抑制、そして GdmCl によってより強く促進されていることがわかる。NaCl の系については、そのメカニズムを十分に論じることができなかったが、NH₄Cl の場合には、水の構造のゆらぎを抑制することにより、メタンの会合を抑制していると考えられた。また、GdmCl の系では Gdm⁺ イオンによって大きな溶媒和殻が形成され、その溶媒和殻内でメタンの会合が著しく促進されていると考えられた。

続いてイオンなしの系のメタン間の DVH を図 2 に示す。この DVH よりメタンの会合のキネティクスの特徴として次のようなことがわかった。

1. メタンの会合の緩和時間は数 ps 程度とかなり遅い。これは疎水性相互作用による会合の特徴であると考えられる。すなわち、直接的な相互作用ではなく、水溶液の影響による間接的な効果により会合することの結果であると考えられる。

2. ある時間がたつと、 $r=0$ で平均の密度より大きくなるピークが確認される。これは

時刻 $t=0$ にあるメタンがあったときに、ある時刻後でその位置に別のメタンが存在する確率が大きくなるということである。

これらの結果からメタンのような非極性分子同士の会合の持続時間は、その比較的弱い相互作用にもかかわらず、長いと考えられる。

イオン存在下での DVH の結果については当日示す。詳しい考察は当日の発表で行うが、イオンのメタンの会合のキネティクスへの影響として、イオンは主に水の拡散を抑制することにより、メタンの会合の持続時間を延ばすということが明らかになった。

【参考文献】

- [1] N.T. Southall, K.A. Dill, A.D.J. Haymet, *J. Phys. Chem. B* **106** (2002) 521.
- [2] M.C. Cacace, E.M. Landau, J.J. Ramsden, *Q. Rev. Biophys.* **30** (1997) 241
- [3] T. Ghosh, A. Kalra, S. Garde, *J. Phys. Chem. B* **109** (2005) 642.
- [4] H. Yang, A.H. Elcock, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 13968.

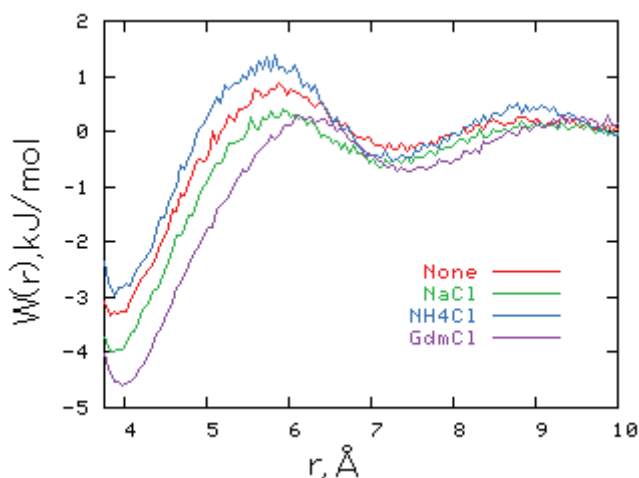


図 1: それぞれの系でのメタン間の PMF。

None がイオンなしの系。

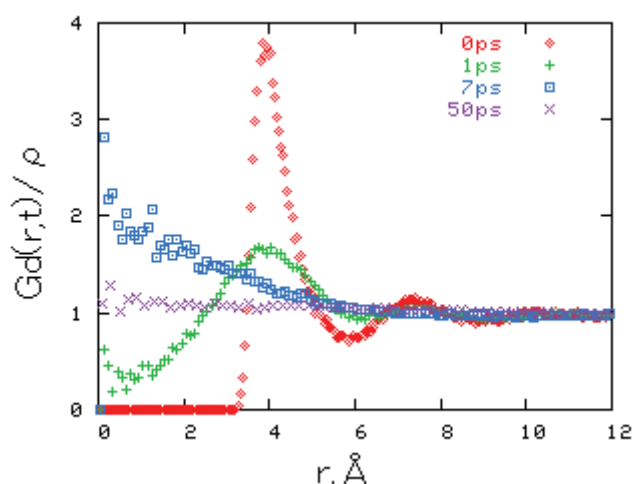


図 2: イオンなしの系でのメタン間の DVH。