

FMO4 法と新規フラグメント分割法に基づく CH/ π 相互作用解析

(東大・生産研¹, みずほ情報総研², 国立衛生研³, 立教大・理⁴, 微生物化学研究所⁵, CHPI 研究所⁶) 渡邊 千鶴¹, 福澤 薫^{1,2}, 中野 達也^{1,3}, 望月 祐志^{1,4}, 梅沢 洋二⁵, 西尾 元宏⁶

**CH/ π interaction analysis
for binding affinity between Grb2 SH2 domain and inhibitor
based on FMO4 method and new fragmentation scheme**

(Univ. Tokay IIS¹, Mizuho-IR², NIHS³, Rikkyo Univ.⁴, IMC⁵, CHPI Institute⁶)
Chiduru Watanabe¹, Kaori Fukuzawa^{1,2}, Tatsuya Nakano^{1,3}, Yuji Mochizuki^{1,4},
Yoji Umezawa⁵, Motohiro Nishio⁶

【序】 Growth receptor binding protein 2 (Grb2)の Src Homology 2 (SH2)ドメインは、成長因子受容体のチロシンリン酸化された配列に結合するタンパク質である。その阻害剤である n 員環構造 (図 1(a) : pTyr+1 部分, n=3~7) を持つトリペプチドは、n 員環のサイズに依存して Grb2 SH2 ドメインとの結合親和性が変化することが確認されている[1]。その要因として、n 員環と Grb2 SH2 ドメインの Phe108 の側鎖の芳香環との CH/ π 相互作用 (主に分散力が重要) などの相互作用が指摘されている。しかし、それらの指摘は X 線結晶構造からの知見であり、量子化学計算に基づいて分散力を見積もるような解析はされていない。本研究では、最近開発された 4 体補正フラグメント分子軌道 (FMO4) 法[2]と新規フラグメント分割法[3]を用いて、Grb2 SH ドメインと各阻害剤との相互作用を官能基単位のフラグメント間相互作用エネルギーにより見積もり、それらの値を実験値と比較することで n 員環のサイズに依存した結合親和性の変化の原因を調べた。

【理論】 本研究では、ABINIT-MPを用いてFMO4計算を行った[4]。Grb2 SH2ドメイン-阻害剤複合体を用いて、阻害剤を 3 分割 (図 1(a))、タンパク質は主鎖-側鎖分割 (図 1(b)) した場合のFMO4計算(MP2/6-31G)を行い、4体項を取り入れたフラグメント間相互作用エネルギー(FMO4-IFIE)を解析した。FMO4-IFIEを以下の式で定義する。

$$\Delta E_{IJ}^{\text{FMO4}} = \Delta \tilde{E}_{IJ} + \frac{1}{3} \sum_K \Delta \tilde{E}_{IJK} + \frac{1}{6} \sum_{K>L} \Delta \tilde{E}_{IJKL}$$

ここで、I, J, K, Lはフラグメントの番号を表す。2体項までを計算するものを FMO2-IFIE (通常のFMO計算におけるIFIE)、3体項まで計算するものを FMO3-IFIEと呼ぶ。また、FMO4-IFIE解析による

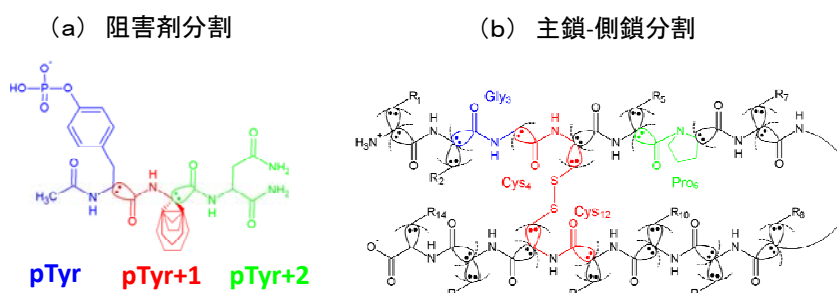


図 1: 新規フラグメント分割方法

CH/ π 相互作用の見積もりに対して検証を行なうため、CHPI解析[5]、軌道エネルギー解析 (FILM) [6]も併せて行った。

【結果と考察】各阻害剤 (n=3~7) の pTyr+1 フラグメントと Grb2 SH2 ドメインとの FMO4-IFIE の和を求め、実験値($\log K_a$)との相関を調べたところ、IFIE の分散力の項 (FMO4-IFIE^{corr}) と実験値の間に良い相関があることが確認された (図 2)。さらに、Grb2 SH2 ドメインと阻害剤 (六員環) 間の CHPI 解析の結果を図 3 に示す。特に、阻害剤の n 員環と Grb2 SH2 ドメインの Phe108 との間にみられる CH/ π 水素結合の数は n 員環のサイズに従って増加し、Arg67, Lys109, Trp121 との間の CH/ π 水素結合の数は n 員環のサイズに依存しないことが確認された。CHPI 解析の結果は、pTyr+1 フラグメントと各アミノ酸残基間の FMO4-IFIE の結果とも一致し、結合親和性の変化の主な原因が n 員環と Phe108 との CH/ π 相互作用であることが特定された。発表当日には、FILM 解析による検証も報告する。

【謝辞】

本研究は、文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトにおいて実施された。

【参考文献】

- [1] J. M. Myslinski, J. E. DeLorbe, J. H. Clements, and S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 18518–18521 (2011)
- [2] T. Nakano, Y. Mochizuki, K. Yamashita, C. Watanabe, K. Fukuzawa, K. Segawa, Y. Okiyama, T. Tsukamoto, S. Tanaka, *Chem. Phys. Lett.*, **523**, 128–133 (2012).
- [3] C. Watanabe, K. Fukuzawa, Y. Okiyama, Y. Mochizuki, T. Nakano et. al., to be submitted.
- [4] BioStation 6.0: ABINIT-MP and BioStation Viewer. The program package is due to be released.
- [5] Y. Umezawa, M. Nishio, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 493-504 (1998).
- [6] T. Ishikawa, Y. Mochizuki, S. Amari, T. Nakano, H. Tokiwa, S. Tanaka, K. Tanaka, *Theor. Chem. Acc.*, **118**, 937-945 (2007).

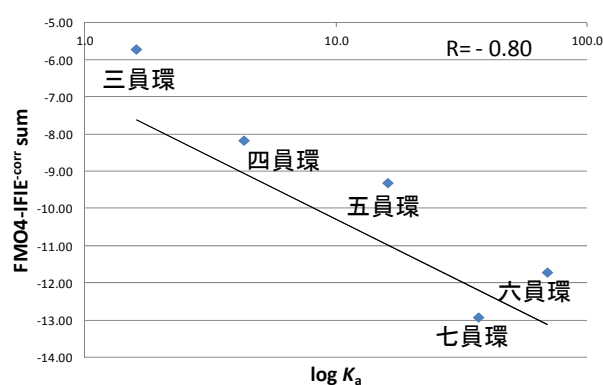


図 2: FMO4-IFIE 和と実験値 K_a の相関

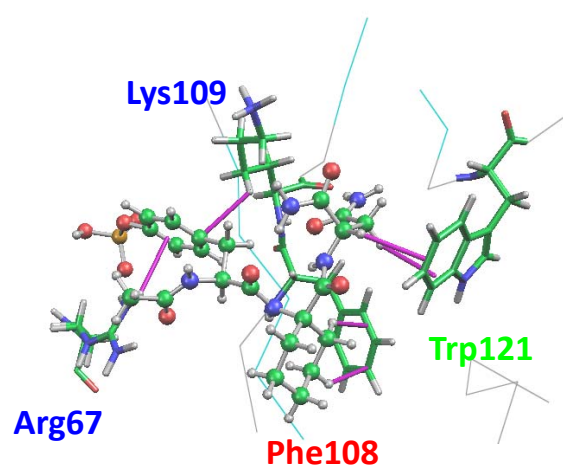


図 3: Grb2 SH ドメインと阻害剤間の CHPI 解析