

2P097

タンパク質内部の水分子位置決定に関する理論的研究

(九大先導研) ○緒方龍展, 蒲池高志, 吉澤一成

An Efficient Procedure to Locate Buried Water Molecules in Proteins

(IMCE Kyushu University) ○Tatsunobu Ogata, Takashi Kamachi, Kazunari Yoshizawa

【序】

近年のコンピュータの能力向上に伴い、酵素のような巨大分子に対しても QM/MM といった全原子計算が取り組まれている。特に水分子はタンパク質のフォールディング、構造安定性、機能などに重要な役割を果たすため、水分子の情報はタンパク質の計算モデルに不可欠である。しかし、タンパク質の構造決定法として用いられる X 線回折、中性子線回折、NMR では、タンパク質内部の水分子が解像度等の問題により正しい位置に観測されないことがある。Li らの報告によると¹、タンパク質内部の水分子は周囲のタンパク質により 12 kcal/mol 以上安定化されている。この安定化エネルギーをタンパク質内部水分子の存在条件とすることは妥当であり、実験的に観測されたタンパク質内部の水分子が正しい位置に存在するのか計算により判定することが可能である。しかし、Li らが求めたエネルギーは分子力学計算に基づくため、信頼できるパラメータが存在しないリガンドを含むタンパク質に対して、安定化エネルギーによって水分子の存在を判定することはできない。この問題を解決するにはパラメータを必要としない量子化学計算を用いることが有効である。このエネルギー条件を量子化学計算において用いるためには、分子力学計算により求めた水分子の安定化エネルギーと量子化学計算により求めたエネルギーが同等である必要がある。そこで、我々はこれまでに適当な計算レベルの検討を行ってきた。

【計算手法】

分子力学計算には CHARMM 力場を用いた。適当な汎関数の選択のために、B3LYP, CAM-B3LYP, LC-BLYP, B97D, ω B97XD を検討した。基底関数は 6-31G(d), 6-311G(d) を検討した。また、基底関数重ね合わせ誤差を補正するために Counterpoise 法を用いた。これらの量子化学計算には Gaussian 09 を用いた。

【結果と考察】

水分子の位置が良く定まっているタンパク質を用意し、水素を付加させ、水素のみ緩和した状態で分子動力学計算を行った。計算結果から、これらの水分子は周囲のタンパク質によって 12 kcal/mol 以上安定化されていることを確認した。それぞれの水分子について、酸素原子を中心として周囲 12 Å 以内の原子を計算モデルとして考慮し

た。計算コスト削減のため、3.4~12Å に存在する原子は点電荷とした。それぞれの水分子について各汎関数を用いて安定化エネルギーを計算した結果を表1に示す。B3LYPの計算結果は、CHARMMの値よりも安定化エネルギーを小さく見積もっていた。また、CHARMMにより得られた安定化エネルギーのファンデルワールス項と、CHARMMとB3LYPのエネルギー差をプロットすると図1のようになり、B3LYPの誤差は長距離補正項が不足しているためだと考えられる。長距離補正項を含む他の汎関数ではいずれもB3LYPと比較すると安定化エネルギーを大きく見積もった。このうち、LC-BLYPと ω B97XDは水分子の安定化エネルギーを過剰に見積もることが判明した。また、CAM-B3LYP、B97DはCHARMMのエネルギーの再現性が高く、タンパク質内部の水分子の存在判定に用いることが可能であるということが示唆された。

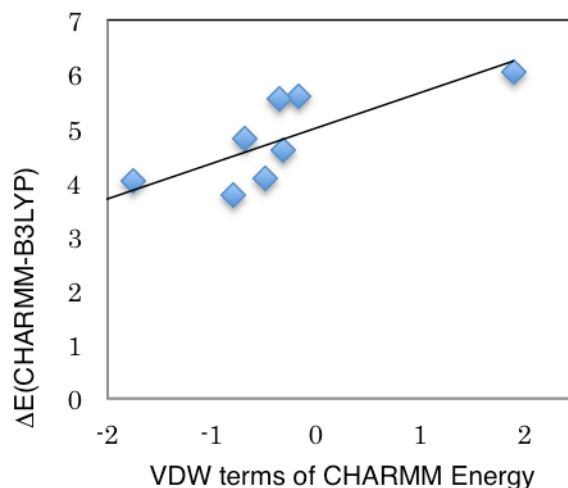


図1. CHARMMとB3LYPとの間のエネルギー差とファンデルワールス項(VDW)の関係

表1. CHARMMとDFTのエネルギー誤差(基底関数: 6-31G(d), Unit: kcal/mol)

| Entry | CHARMM | B3LYP | CAM-3LYP | LC-BLYP | B97D | ω B97XD |
|-------|--------|--------|----------|---------|--------|----------------|
| 1 | -15.98 | -11.90 | -14.88 | -18.84 | -15.09 | -16.27 |
| 2 | -20.66 | -17.14 | -19.88 | -23.71 | -19.71 | -21.15 |
| 3 | -21.08 | -15.05 | -19.16 | -24.54 | -20.85 | -23.07 |
| 4 | -21.74 | -17.72 | -21.34 | -26.31 | -22.18 | -24.59 |
| 5 | -22.28 | -16.70 | -20.66 | -25.85 | -20.25 | -23.08 |
| 6 | -22.69 | -18.09 | -22.18 | -27.70 | -23.33 | -25.86 |
| 7 | -23.46 | -19.69 | -23.13 | -27.90 | -24.17 | -25.88 |
| 8 | -26.83 | -22.03 | -25.87 | -30.98 | -24.99 | -28.13 |
| RMSD | - | 4.62 | 1.09 | 3.95 | 1.14 | 1.96 |

【参考文献】

- 1) Li, Z.; Jan, H. *PEOTEINS* **1996**, 24, 433.