

## フラグメント分子軌道法による蛋白質とリガンドの相互作用解析

(産総研・CD-FMat) ○ Fedorov Dmitri

Analysis of protein–ligand interactions with the fragment molecular orbital method

(CD-FMat, AIST) ○ Fedorov Dmitri

### 【序】

フラグメント分子軌道法(FMO) [1, 2]では、巨大分子がフラグメントに分割され、フラグメントとその多量体の計算から全系のエネルギー、解析勾配、解析二次微分等を得られる。FMO 法では全系の物性のみならず、系の部分的寄与も算出する。その部分的寄与は、多体展開から得られる。一体的物性は、全系中のフラグメント電子状態の物性であり、例えば、フラグメントの内部エネルギー、水和エネルギー、電荷を含む多極子モメント等がある。二体的物性として、フラグメント間の相互作用エネルギーや、電荷移動等がある。今まで FMO 法は蛋白質とリガンドの相互作用計算に使われる際、殆どの場合、複合体中の相互作用は議論されて来た。しかし、蛋白質とリガンドの結合を鑑みるとせば、複合体の電子状態を、それぞれの蛋白質とリガンドの結合していない自由状態と比ぶべきである。FMO 法を用い、結合状態と自由状態を比べ、結合を解析した。

### 【方法】

結合エネルギー  $\Delta\tilde{E}$  は複合体(AB)と自由状態の蛋白質(A)とリガンド(B)のエネルギーの差である。  

$$\Delta\tilde{E} = E^{AB} - \tilde{E}^A - \tilde{E}^B = \Delta E + \Delta\tilde{E}^{\text{def},A} + \Delta\tilde{E}^{\text{def},B}$$

ここで  $\Delta\tilde{E}^{\text{def},A}$  ( $\Delta\tilde{E}^{\text{def},B}$ ) は A(B)の変形エネルギー(deformation)であり、複合体中の構造のエネルギーと、自由状態(tilde で表す)の最適化された構造のエネルギーの差である。

構造変形以外の結合エネルギー  $\Delta E$  は、複合体の儘の構造で計算した結合エネルギーである。

$$\Delta E = \Delta E'_A + \Delta E'_B + \Delta E_{AB}^{\text{int}} = \sum_{I \in A, B} \Delta E_I^{\text{bind}}$$

ここで、 $\Delta E'_A$  ( $\Delta E'_B$ ) は A(B)不安定分極エネルギーに相当するお互いの影響で A(B)の内部エネルギーの変化である。 $\Delta E_{AB}^{\text{int}}$  は A と B の相互作用エネルギーである。

$$\Delta E_{I,A}^{\text{bind}} = \Delta E_{I,A}^{\text{part}} + \sum_{J \in B} \Delta E_{IJ}^{\text{int}}$$

$\Delta E_{I,A}^{\text{bind}}$  は I 残基の結合エネルギーの寄与である。

$$\Delta E_{I,A}^{\text{part}} = \Delta E_I'' + \Delta\Delta E_I^{\text{solv}} + 1/2 \sum_{(J \neq I) \in A} \Delta\Delta E_{IJ}^{\text{int}}$$

I 残基の部分エネルギー  $\Delta E_{I,A}^{\text{part}}$  は、内部エネルギー ( $\Delta E_I''$ )、水和エネルギー  $\Delta\Delta E_I^{\text{solv}}$  (脱水効果の

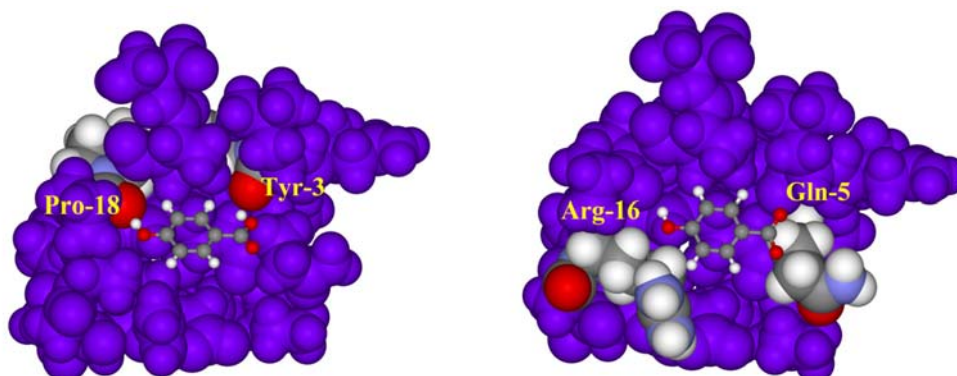
寄与)と A 内 (蛋白質内) の相互作用エネルギー( $\Delta\Delta E_{IJ}^{\text{int}}$ )の変化から成る。ここで出て来た部分寄

与を用いた解析法を部分的解析法(subsystem analysis, SA)と呼ぶ[3]。PIEDA との連携も可能で、

$\Delta\Delta E_{IJ}^{\text{int}}$  を PIEDA[4]の成分(静電、交換反撥、電荷移動、分散力)に分ける事が出来る。

## 【結果】

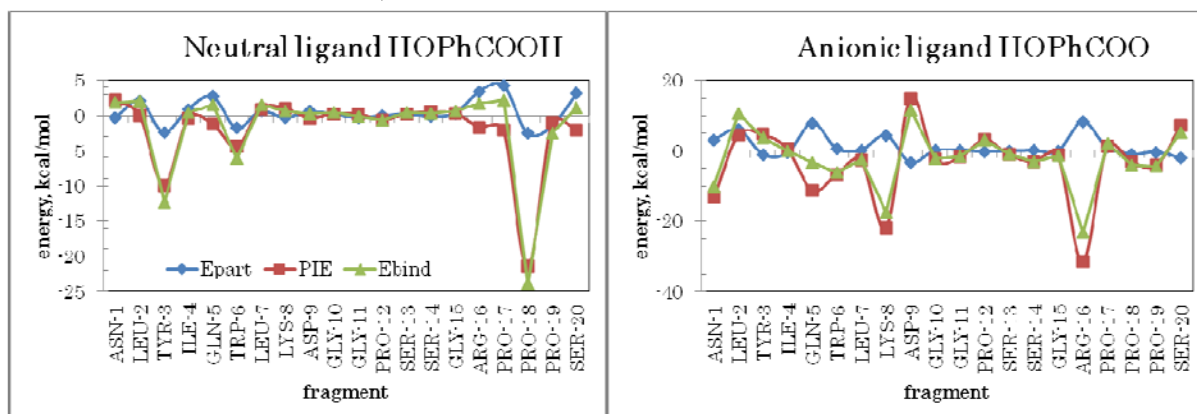
Trp-cage (1L2Y)とリガンド(*p*-phenolic acidのHOPhCOOH,とHOPhCOO<sup>-</sup>)の結合を解析した。計算法として、RHF-D/PCM/6-31G\*を用いた。構造も同様な方法で最適化した。



Trp-cage と HOPhCOOH との複合体構造

Trp-cage と HOPhCOO<sup>-</sup>との複合体構造

残基 *I* とリガンド *L* に対して、相互作用エネルギー( $\Delta E_{IL}^{int}$ , PIE)、部分エネルギーの変化( $\Delta E_{I,A}^{part}$ , Epart)と結合エネルギー( $\Delta E_{I,A}^{bind}$ , Ebind)を計算した。



## 結果の纏め

- 脱水効果が大きい(リガンドは 16.8 と 33.5 kcal/mol と蛋白質は 10.7 and 11.8 kcal/mol)。
- 中性リガンドは結合に伴う異性体の為、変形エネルギーは大きい (5.2 kcal/mol)。
- 負電荷のリガンドは大きく蛋白質の電子状態を不安定化させた (11.4 kcal/mol)。
- -39.6 と -66.9 kcal/mol の相互作用は脱水効果と相殺し、-8.0 と -9.5 kcal/mol の結合エネルギーになる。

その他に、(ALA)<sub>10</sub>の典型的異性体の安定性の比較した。

## 【結論】

FMO/SA は当然、蛋白質とリガンドに限らず、様々な結合過程に応用出来る。開発した FMO/SA を GAMESS-US に入れて、これからより現実的結合解析に役立つと期待している。

## 参照

- [1] S.Tanaka, Y.Mochizuki, Y.Komeiji, Y.Okiyama, K.Fukuzawa, Phys.Chem.Chem.Phys.16 (2014)10310.
- [2] <http://staff.aist.go.jp/d.g.fedorov/fmo/main.html>
- [3] D. G. Fedorov, K. Kitaura, J. Phys. Chem. A 120 (2016) 2218.
- [4] D. G. Fedorov, K. Kitaura, J. Phys. Chem. A 116 (2012) 704.