2P074

擬カノニカル局在化軌道(QCLO)法による

タンパク質全電子計算と相互作用解析

(東大生研¹, 東大情基²) ○西野 典子¹, 平野 敏行¹, 佐藤 文俊^{1,2}

【序】発表者らは、密度汎関数法を用いたタンパク質全電子計算プログラム ProteinDF^[1]を開発している。タンパク質の密度汎関数法による全電子計算を達成するためには、精度の高い初期値が求められる。そこで、高精度の初期値の作成するために、擬カノニカル局在化軌道

(Quasi-Cannonical Localized Orbital: QCLO)を提案した^[2]。QCLO は一種の局在化軌道であり、 その軌道は任意の単位では局在化しているものの、その単位内ではカノニカルな性質を持つ。従 って、QCLO を用いることによりこの単位内における化学的性質が表現された、全分子の局在化 軌道を得ることができる。これまでタンパク質の全電子計算では、タンパク質の一次構造に沿っ て各アミノ酸残基の QCLO を繋ぎ合わせることにより、大きなペプチド鎖分子の高精度の初期値 を作成できた^[3]。

タンパク質の相互作用には、静電相互作用、水素結合、疎水性相互作用などがあり、タンパク 質の高次構造の保持に大きく寄与していることが知られている^[4]。これらの相互作用を取り込む ことにより、さらに効果的に QCLO による初期値が作成できることが期待される。本研究では、 タンパク質の静電相互作用や水素結合などの相互作用に注目し、QCLO を用いた高精度の初期値 を作成すると共に、計算化学的手法を用いてそれらの相互作用を評価することを目的とした。

【実験】

Model I (塩橋):計算には1対の塩橋を含むRGD ペプチド(PDB-ID 1FUL^[5]、11 残基、原子数135、 基底関数 838、補助基底関数 1513、ARG3 と ASP 5 が塩橋を形成)を使用した。図 1 に各計算のシ ナリオを示した。(a)が塩橋の相互作用を考慮しない方法、(b)が相互作用を考慮する方法である。 (b)では、各 STEP で塩橋を形成する ARG3 または ASP 5 が含まれるフレーム分子では、対になる 残基を取り込むように計算を行った。

Model II (二次構造):計算にはαヘリックスを持つグルカゴン(PDB-ID 1BH0^[6]、29 残基、原子数 470、基底関数 2650、補助基底関数 4776、SER 8-GLU 21、VAL 23-GLN 24 がαヘリックスを形成) を使用した。図 2 に各計算のシナリオを示した。(a)がαヘリックスの水素結合の相互作用を考慮 しない方法、(b)が相互作用を考慮する方法である。(b)では STEP 3 でαヘリックスを形成する 8~21、 23~24 番目の残基をそれぞれ 1 フレーム分子に取り入れて計算を行った。



図 11FUL の全電子計算シナリオ



図 21BH0の全電子計算シナリオ

【結果と考察】

Model I 塩橋: (a)と(b)の SCF 計算において、ほぼ同一の収束値が得られた。図 3 に最終 STEP におけるマリケン電荷の初期値と収束値の差を示した。マリケン電荷の差が小さいほど、良い初 期値が得られたことを意味する。(a)と(b)におけるマリケン電荷の差の分散(σ^2)は、それぞれ 7.703 ×10⁴、1.431×10⁴であった。従って、(b)の方が良い初期値が得られたことがわかった。(a)では、 塩橋を形成する ARG 3 と ASP 5 の部分(斜線部)に大きな差が見られた。これは、塩橋による相互 作用を無視した状態で計算を行っているため、良い精度の初期値が出来なかったと考えられる。 一方で、(b)ではその差は改善している。これは、(b)は十分に塩橋の効果を取り入れることが出来 たことを示している。

Model II 二次構造: 図 4 に最終 STEP におけるマリケン電荷の初期値と収束値の差を示した。 (a)と(b)の分散(σ^2)はそれぞれ、7.497×10⁻⁵、1.111×10⁻⁵であり、(b)の方が良い初期値が得られた。 (a)で見られる電荷の差が比較的大きい原子の多くは、 α ヘリックス(斜線部)を構成する水素結合に 関与する原子であった。一方、(b)ではそれらの差は大きく改善されている。これは、水素結合に よる相互作用を取り込めたため、精度の高い初期値が出来たと考えられる。 β シートを含む計算に おいても、同様の傾向が見られた。

相互作用を考慮することにより、精度の高い初期値が作成できた。今後、計算化学的手法によ り、それぞれの相互作用エネルギーなどの解析を行う予定である。



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プログラム「革新的シミュレーション ソフトウェアの研究開発」の支援の下に行われた。計算は統計数理研究所の統計科学スーパーコ ンピュータシステムを利用した(2006-ISM·CRP-1016)。

- [1] Sato, F., Shigemitsu, Y., Yahiro, S., Fukue, M., Kozuru, S., & Kashiwagi, H. (1997) Int. J. Quant. Chem. 63, 245-256
- [2] Kashiwagi, H., Iwai, H., Tokieda, K., Era, M., Sumita, T., Yoshihiro, T., & Sato, F. (2003) J. Mol. Phys. 101, 81-86
- [3] Inaba, T., Tahara, S., Nishikawa, N., Kashiwagi, H., & Sato, F. (2005) J. Comput. Chem. 26, 987-993
- [4] Pace, C.N., Shirley, B.A., McNutt, M., & Gajiwala, K. (1996) FASEB J. 10, 75-83
- [5] Assa-Munt, N., Jia, X., Laakkonen, P., & Ruoslahti, E. (2001) Biochemistry 40, 2373-2378
- [6] Sturm, N.S., Lin, Y., Burley, S.K., Krstenansky, J.L., Ahn, J.M., Azizeh, B.Y., Trivedi, D., & Hruby, V.J. (1998) J. Med. Chem. 41, 2693-2700