

3A10

FMO 法によるタンパク質の水和による電子状態の変化の解析

(産総研・計算科学) 古明地勇人、石田豊和、ドミトリー・G・フェドロフ、北浦和夫

【序】

タンパク質の水和は、従来、主に古典力場計算で解析されてきた。しかし、古典的な方法では、電子状態変化は原理的に記述不可能。そこで、量子力学的な方法を用いた計算が必要になる。量子的方法による計算結果もいくつかあるが、分子系が小さいものばかりだった。だが、近年開発されたフラグメント分子軌道法(FMO法)ならば、リアルな水和タンパク質系に対して、全電子計算が可能である。

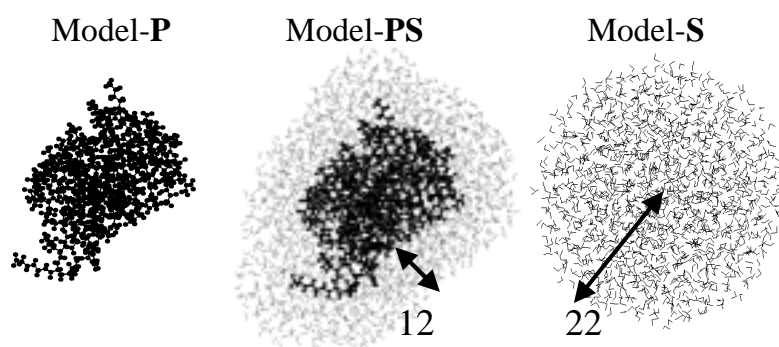
そこで、今回、水の有無によるタンパク質の電子状態の変化を、FMO法を用いて解析した。

計算対象として、今回は、76アミノ酸残基の球状タンパク質ユビキチンを選んだ。理由は、中性pHで電荷が0であるため、カウンターイオンを入れなくて良いためである。このタンパク質について、水を入れた場合と入れない場合とで、FMO法で電子状態を解析し、結果を比較することで、水の効果解析した。具体的には、タンパク質の電荷、双極子モーメント、エネルギーなどが、水の有無でどう変化するかを調べた。

【方法】

三種類の分子系について、FMO計算をおこなった(図1)。すなわち、タンパク質のみ(Model-P)、タンパク質+殻水(Model-PS)、球型の水(Model-S)の三つである。それぞれ、真空中のタンパク質、水中のタンパク質、純水のモデルとして用いた。Model-PとModel-Sは、ユビキチンの結晶構造[1]を基にして作成した。三つのモデル構造は、ソフトウェアPEACH 7.4[2]を用い、周期境界の下、AMBER99力場で古典MDおよびEM計算を行って最適化した後、その構造から切り出して作成した。FMO計算は、ソフトはGAMESSを[3]、ハードはAIST Supercluster(Opteron 2.0 GHz)を利用し、HF(またはMP2)/6-31G*レベルで行った。

図1 計算に用いた分子モデル



【結果と考察】

Model-P と Model-PS について、タンパク質部分の電荷と電気双極子モーメント(表 1: Q_p , μ_p^*)、タンパク質の内部エネルギーとタンパク質-水相互作用エネルギー(表 2: E_p , E_{ps})を示す。なお、力場計算でサンプルした、5 種類の構造についての平均と標準偏差を示してある。

水和したタンパク質は、わずかに正電荷を帯びること、電気双極子モーメントが増加すること、内部エネルギーは増加する(不安定化)するが、それを打ち消す以上の水との相互作用エネルギーが生ずる、などのことがわかる。これらは、タンパク質が水中で分極を起こしている、と解釈できる。

なお、水の層の厚さの影響や、タンパク質内部の相互作用エネルギー変化なども解析したが、詳細は会場で発表する。

表 1: タンパク質の電荷と双極子モーメント

	Model-P	Model-PS	Δ^a
Q_p (a. u.) ^b 0	-	0.79 ± 0.10	0.79 ± 0.10
μ_p^* (D)	163 ± 36	197 ± 46	34 ± 10

^aThe difference between Model-PS and Model-S, which represents the change caused by the solvation.

^b Partial charge of the protein obtained by Mulliken's population analysis. This became zero automatically in Model-P.

表 2: タンパク質の内部エネルギーと水との相互作用 (kcal/mol)

	Model-P	Model-PS	Δ^a
Internal Protein energy	E_p		ΔE_p
HF	-18592599 ± 55	-18592133 ± 69	466 ± 20
MP2	-54464 ± 14	-54271 ± 15	192 ± 5
HF+MP2	-18647063 ± 51	-18646404 ± 67	659 ± 23
Protein-solvent interaction		ΔE_{ps}	
HF		-3619 ± 135	
MP2		-875 ± 34	
HF+MP2		-4495 ± 158	

^aThe difference in energy between Model-PS and Model-S, which represents the change caused by the solvation.

文献

- [1] Vijay-kumar, S. et al. J. Mol. Biol. 1987, 194, 531.
- [2] Komeiji, Y. et al. Comput. Biol. Chem., 2004, 28, 155.
- [3] Schmidt, M. W. et al. J. Comput. Chem. 1993, 14, 1347. Fedorov, D. G. et al. J. Comput. Chem. 2004, 25, 872.