

量子技術を適用した生命科学基盤の創出
平成 30 年度採択研究者

2018 年度
実績報告書

渡邊 千鶴

理化学研究所 生命機能科学研究センター
研究員

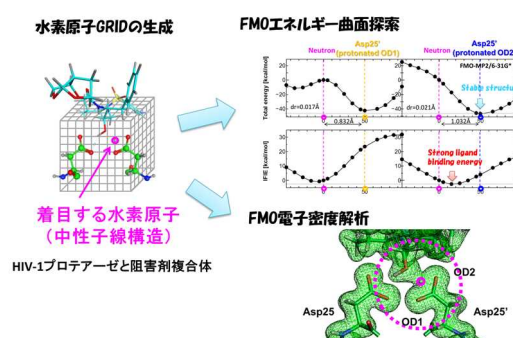
量子構造生物学におけるプロトン:相乗的効果と構造

§ 1. 研究成果の概要

生体内で繰り広げられるリガンド結合や酵素触媒反応を正確に理解する上で、水素原子(プロトン)の位置情報を含めた精密な分子挙動を明らかにすることは重要である。本研究では、中性子解析などで得られる3次元構造データを基に、日本発の量子化学計算手法であるフラグメント分子軌道(FMO)法を相乗的に融合発展させることで、生命現象をつかさどるタンパク質活性中心におけるプロトンの振る舞いを「量子構造生物学」によって解明する。特に、プロトン構造決定で量子化学計算を用いる必要がある例題として、古典論では説明が困難な低障壁水素結合が挙げられる。近年、中性子線構造解析により、阻害剤-タンパク質間で低障壁水素結合を形成している可能性を持つ構造がいくつか見つかっている。しかしながら、低障壁水素結合を形成することで阻害剤の活性にどのような影響があるかは明らかになっていない。

そのため本研究では、中性子線と X 線による HIV-1 プロテアーゼとその阻害剤の複合体構造を用いて、プロトン構造探索によるエネルギー曲面解析から、低障壁水素結合が阻害剤の結合安定性にどのような効果を与えるかについて FMO 計算で検討する。また、エネルギー的に安定なプロトン配座の妥当性を示すため、FMO 電子密度計算を行い、X 線電子密度との類似性を評価することで、実験と計算の両面から相補的にプロトン構造を評価する。

本年度は、着目するプロトン近傍の空間に対して格子点を発生させ、様々なプロトン構造(水素原子 GRID)を作成し、それらの各構造の FMO 計算を実施し、エネルギー曲面探索を行った(右図)。また、FMO 電子密度解析を開始し、X 線電子密度と直接比較するための補正係数の導入などの条件検討を現在行っている。



§ 2. 研究実施体制

① 研究者: 渡邊 千鶴 (理化学研究所 生命機能科学研究センター 研究員)

② 研究項目

- ・初期構造の準備
- ・水素原子 GRID の作成
- ・FMO 計算の実施
- ・エネルギー曲面解析
- ・FMO 電子密度解析