

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す。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」によって解明します。

2019 年度は、昨年度に引き HIV-1 プロテアーゼと阻害剤複合体の中性子線構造データに対して、エネルギー曲面探索を行いました。リガンド結合ポケットに隣接する二つのアスパラギン酸と阻害剤間に存在するプロトンに対して、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)を作成しました。それらの各構造に対して、FMO 計算を実施しました。その結果、水素原子 GRID の全電子エネルギー曲面解析から中性子線構造データとは別に最安定構造、準安定構造のプロトン位置があることが確認されました。必ずしも、実験で得られた中性子線構造がエネルギー的に最安定構造ではないことが示されました。一方で、阻害剤の結合エネルギーで評価した場合、中性子線構造、最安定構造、準安定構造とは別に阻害剤の結合エネルギーが強いプロトン位置が存在しました。これらの結果から、この複合体構造では、着目するプロトンは複数の準安定構造が存在することが示唆されました。