

量子技術を適用した生命科学基盤の創出  
2018 年度採択研究者

2020 年度 年次報告書
------------------

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。

2020年度は実験のX線電子密度とFMO電子密度の比較によって、水素原子(プロトン)情報を含んだ構造の精度検証に利用するための手法の開発を行った。正解となる高分解能データと、疑似的な低分解能データで構造精密化した構造を作成することで本研究におけるエネルギー曲面解析手法、及びFMO電子密度解析手法の妥当性などを検証と改良を行った。作成した疑似的な低分解能データの構造を用いて、FMO計算を実行したところ、系全体のTotal energyは分解能に依存して高分解能構造ほどエネルギー的に安定であることが確認された。一方で、FMO電子密度と実験で得られたX線電子密度の直接比較を行ったところ、電子密度の濃度に大きな差があり、現状では構造の精度検証に用いることが困難であることが確認された。今後は、この結果を踏まえて、電子密度の補正を検討し、X線、FMO電子密度比較手法の確立を目指す。

また、荷電状態(プロトン化状態)の異なるコロナウイルス(SARS-CoV-2, イギリス型変異株SARS-CoV-2等)のスパイクタンパク質とアンジオテンシン変換酵素2の結合能の評価を行った。荷電状態の違いをSCIFIEによる遮蔽効果や、暗溶媒効果を組み込むことで、電荷の違いを考慮した相互作用エネルギー補正手法を開発し、結合能の強度予測、分子認識に重要なアミノ酸残基を明らかにした。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) “Identification of correlated inter-residue interactions in protein complex based on the fragment molecular orbital method”, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 100, pp. 107650-107650, 2020
- 2) “Molecular recognition of SARS-CoV-2 spike glycoprotein: quantum chemical hot spot and epitope analyses”, *Chemical Science*, vol. 12, no. 13, pp. 4722-4739, 2021.
- 3) “FMO DB: The World’s First Database of Quantum Mechanical Calculations for Biomacromolecules Based on the Fragment Molecular Orbital Method”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 61, no. 2, pp. 777-794, 2021.