

SS03-2 タンパク質-リガンド複合体の構造モデリングとフラグメント分子軌道法による結合エネルギー計算

○北浦 和夫¹

¹京大院薬

タンパク質とリガンドの結合エネルギーを精度よく計算するためには、構造モデルを適切に作成しなければならない。われわれは、タンパク質複合体の構造最適化計算のために、フラグメント分子軌道(FMO)法と分子力場(MM)との融合法(IFMOMM法)を開発した。本方法を用いて、プロテインキナーゼ2(CK2)とそのリガンド(4種)との複合体の構造最適化計算を行った。構造最適化計算では、タンパク質複合体の周りに6Å厚の水分子を配置したモデル系を用い、リガンドと結合領域にあるアミノ酸残基(約800原子)をFMO領域とし、タンパク質の残りの部分(約5,000原子)と水分子(約6,000原子)をMM領域とした。リガンドの結合に伴うタンパク質の構造変形を再現するために、QM領域と、MM領域に含めたCK2のグリシンリッチループ、および結合領域近辺の水分子を稼動部分とし、残りの部分はすべて固定した。FMO計算は、経験的分散力項を加えたハートリー・フォック(HF-D)レベルで、基底関数は6-31Gで行った。MM計算には、タンパク質にAMBER力場、水分子にTIP3Pを用いた。初期構造は、同一のタンパク質構造に対して、それぞれのリガンドをドッキングして作成した。最適化構造は、それぞれの複合体のX線結晶構造をよく再現した。これらの構造を用いて、全系をFMO-MP2/6-31G*で計算して結合エネルギーを求めた。また、FMO/PCM計算により溶媒効果を評価した。4種のリガンドで、結合自由エネルギーの計算結果は実験値とよい相関を示した。