

# RISS

Research and Development of  
Innovative Simulation Software

## FMO計算によるタンパク質－固体表面の相互作用

### SiO<sub>2</sub> 基板とペプチドの特異的吸着

FMO・タンパク質相互作用解析グループ；

立教大学

望月祐志

みずほ情報総研

福澤薫\*,塚本貴志、加藤昭史、渡辺尚貴

東京大学生産研

沖山佳生、渡邊千鶴

神戸大学

田中成典

国立衛生研

中野達也

NEC

坂倉耕太、山本純一

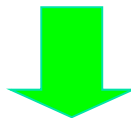
# FMO計算によるタンパク質－固体表面の相互作用

ナノ・バイオ複合系における課題(生体分子の結合特異性を利用)

- インプラントの設計と生体親和性の評価
- 医療計測: バイオセンサー、ナノイメージング、lab-on-a-chip
- バイオミネラリゼーションの活用
- ものづくり分野: 半導体デバイス製造工程の制御

結晶分野における従来法

- 第一原理分子動力学法  
量子論に基づいた分子レベルの挙動解明ができるが、小さい系(イオン、化合物の吸着程度)にしか適用できない。
- 古典分子動力学法  
経験パラメタに依存、ナノバイオ複合系のパラメタは十分に整備されていない。

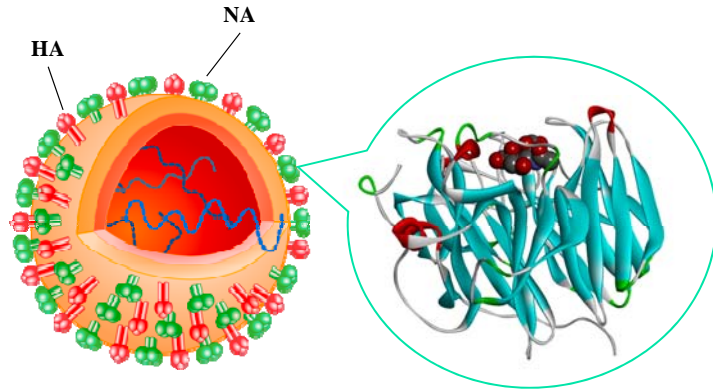


従来創薬分子設計のツールとして用いられてきたFMO法をシリカ結晶へ拡張  
FMO法であれば、広い吸着面の確保、ペプチド鎖の吸着も容易。

**分子設計に有用な相互作用解析を定量的に行うことが可能**

# FMO法による創薬分子設計：インフルエンザNAとタミフルの例

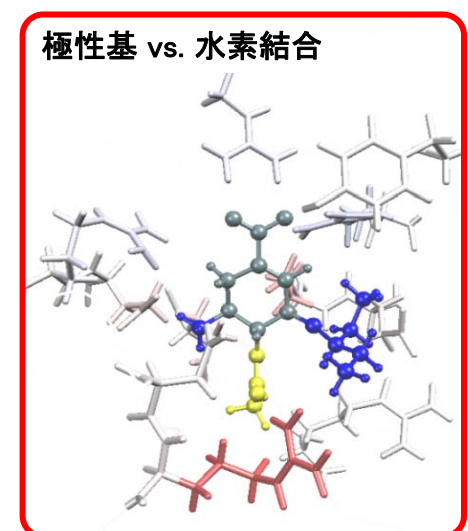
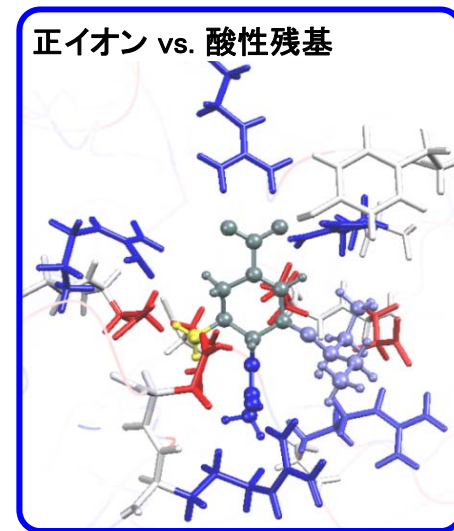
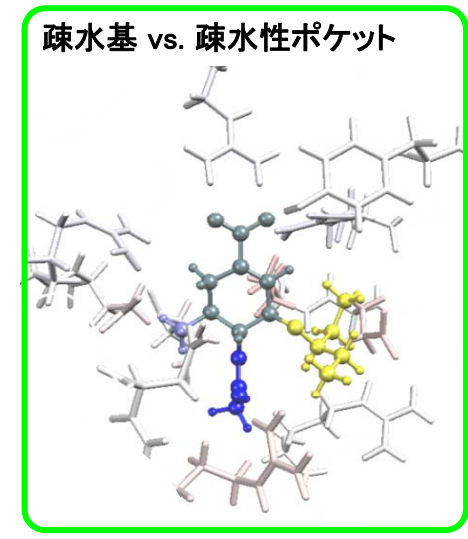
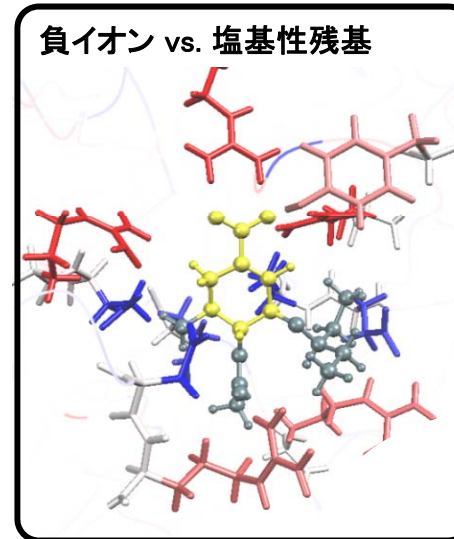
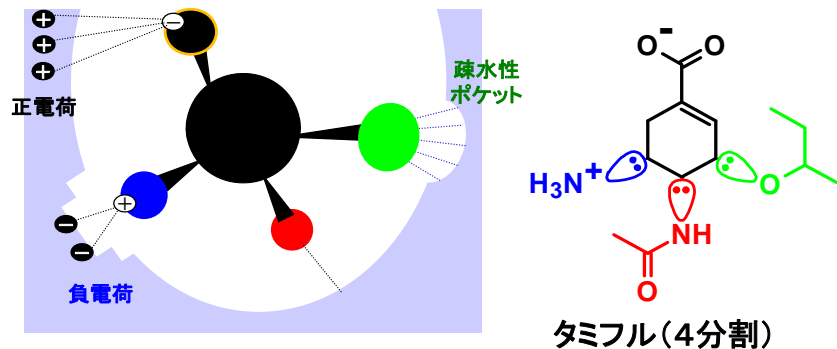
薬剤分子を機能部位(官能基)ごとにフラグメント分割し、相互作用を定量的に解析



インフルエンザウイルスの表面タンパク質  
NAの機能を阻害



基質よりも強く結合する化合物をデザイン  
FMO計算により得られるエネルギー指標が  
利用可能



FMO4-IFIE [kcal/mol]

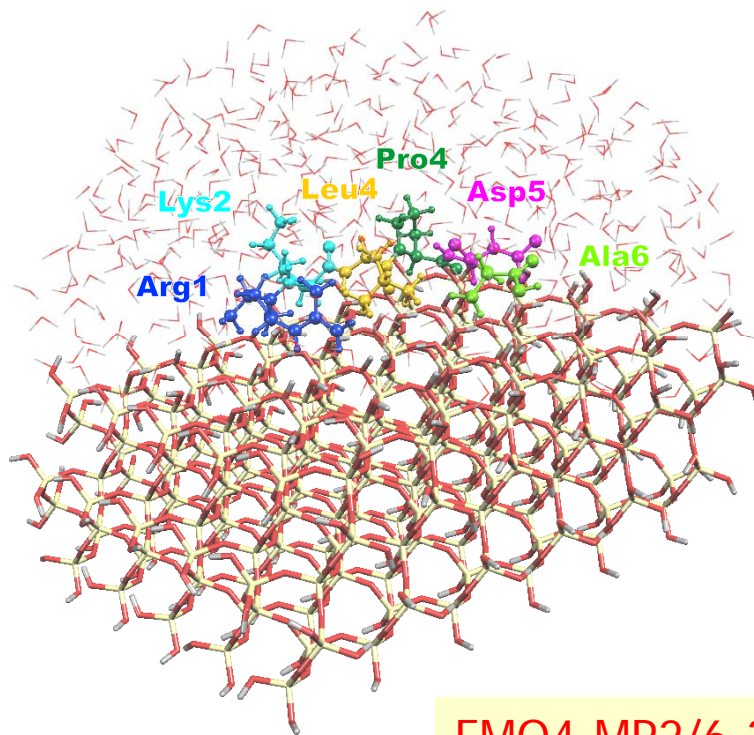
+40

-40

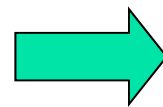
# SiO<sub>2</sub>結晶へのペプチド吸着のFMO計算

*Y. Okiyama, T. Tsukamoto, C. Watanabe, K. Fukuzawa, S. Tanaka & Y. Mochizuki, CPL 566, 25-31 (2013).*

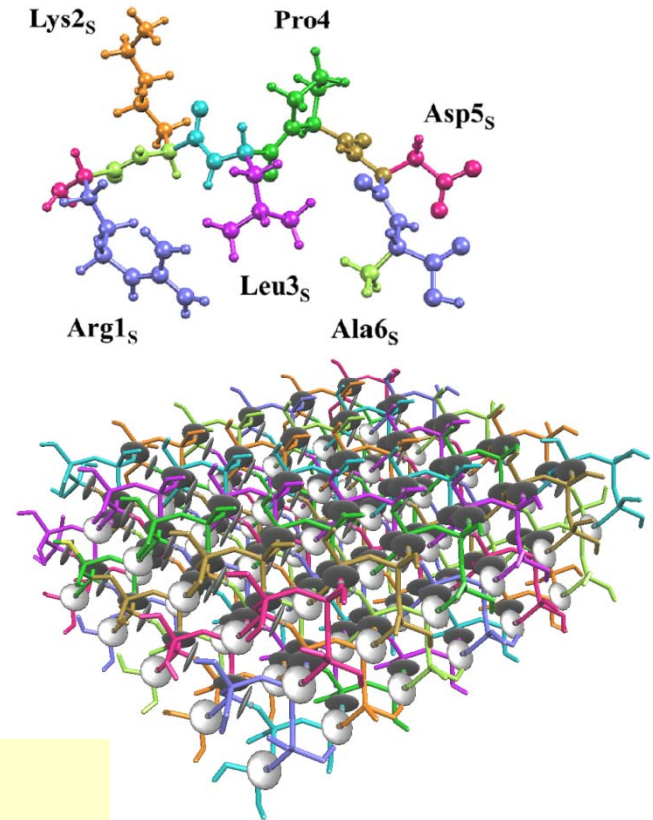
SiO<sub>2</sub>表面と6アミノ酸残基(Arg1-Lys2-Leu3-Pro4-Asp5-Ala6)の複合体  
 ⇒ ペプチドの各アミノ酸残基とSiO<sub>2</sub>基板との相互作用が定量的に得られる  
 吸着における重要な残基を特定可能



適切に分割



SiO<sub>2</sub>: 85分割  
 ペプチド: 11分割



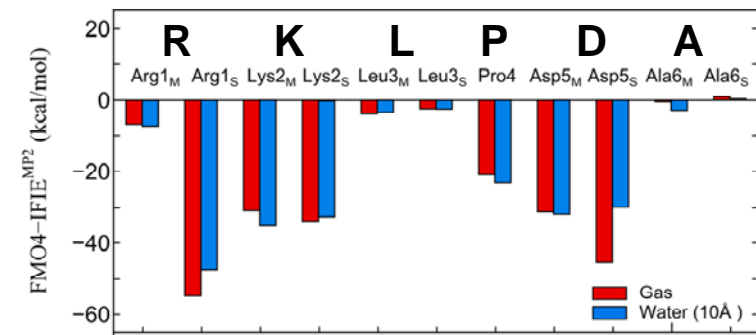
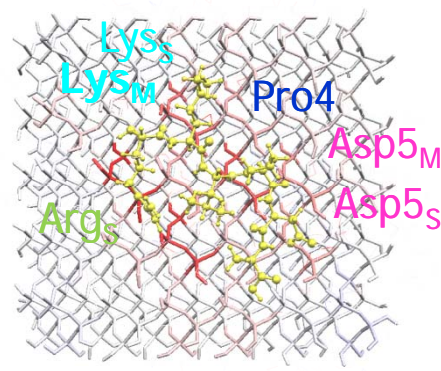
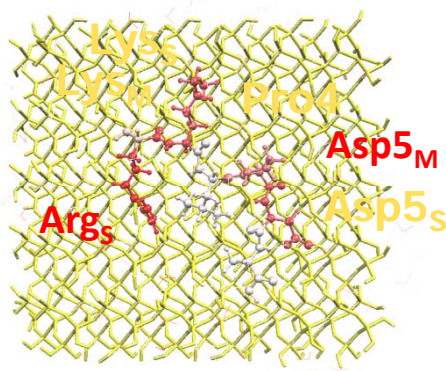
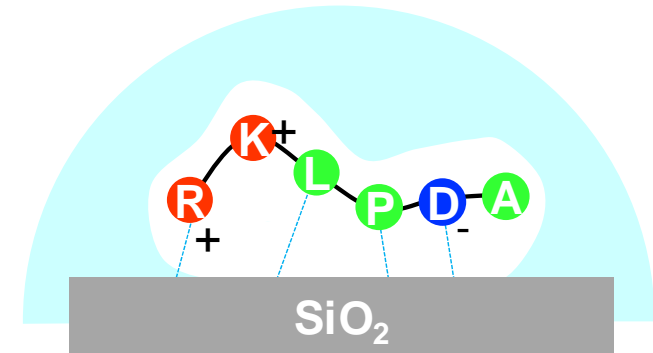
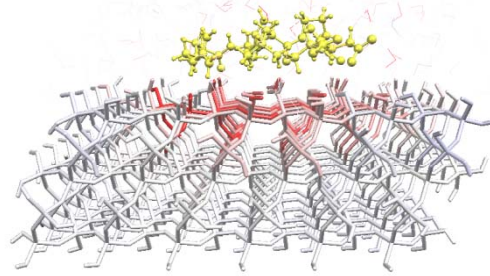
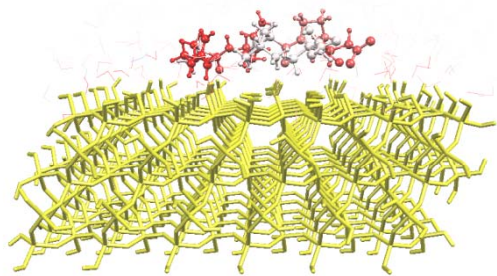
FMO4-MP2/6-31G計算  
 分割単位での相互作用エネルギー解析



# SiO<sub>2</sub>結晶—ペプチド間の相互作用

Okiyama, et. al., CPL 566, 25-31 (2013).

## シリカ結晶—ペプチド間の相互作用エネルギーの可視化



シリカ側を総和

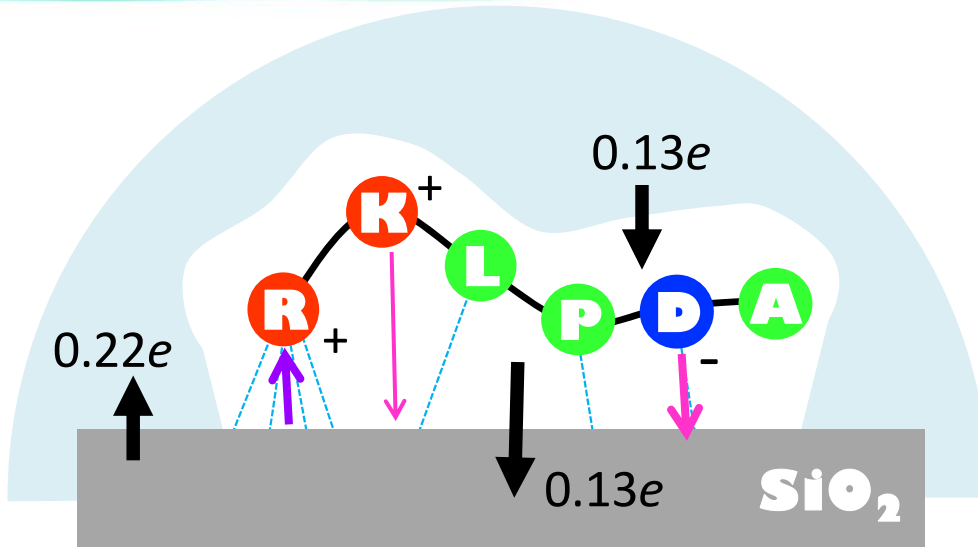
ペプチド側を総和

結晶認識の配列特異性

- Arg(R), Lys(K), Asp(D)の荷電残基(側鎖)からの安定化エネルギーが大きい
- 水和によって安定化は若干減じる、固体とペプチド側との電荷移動は有り

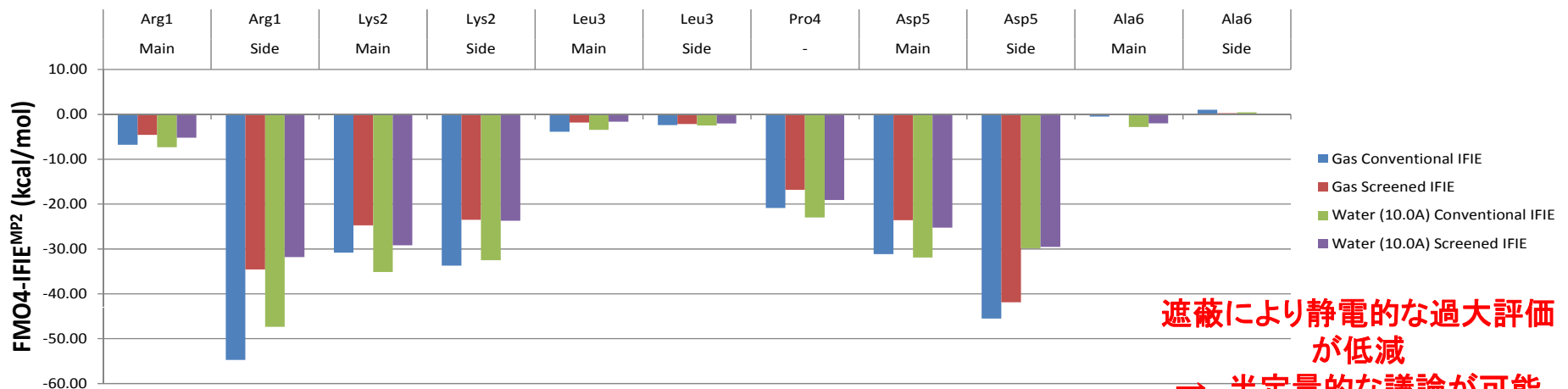
# 電荷移動相互作用と遮蔽効果(SCIFIE)

Ref.; Okiyama et al., *Chem. Phys. Lett.* 566 (2013) 25.



- 正電荷を持つアミノ酸残基
- 負電荷を持つアミノ酸残基
- 中性アミノ酸残基
- 水素結合
- ➔ 電荷移動

ペプチド→シリカ間の電荷移動: 0.13e  
 特にD5からの電子供与、  
 R1への逆供与が大きい  
 静電力に加えて電荷移動力が重要



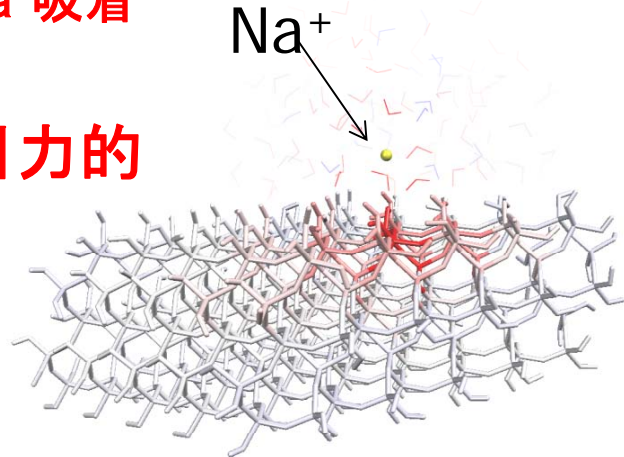
遮蔽により静電的な過大評価  
 が低減  
 → 半定量的な議論が可能

【ペプチドとシリカのSCIFIE解析(遮蔽効果有り): FMO4-MP2/CDAM】

# シリカ表面における水和イオンの吸着

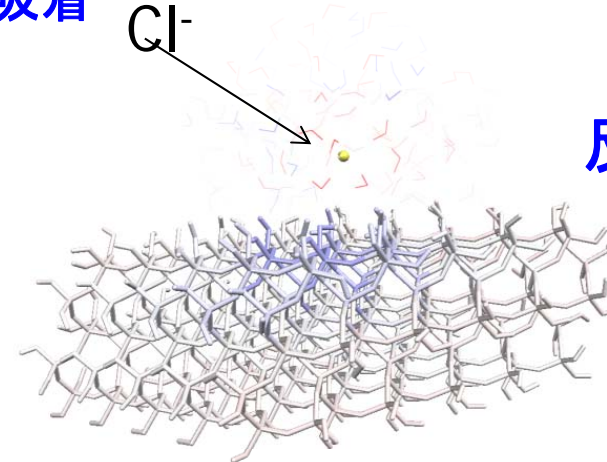
Na<sup>+</sup>吸着

引力的

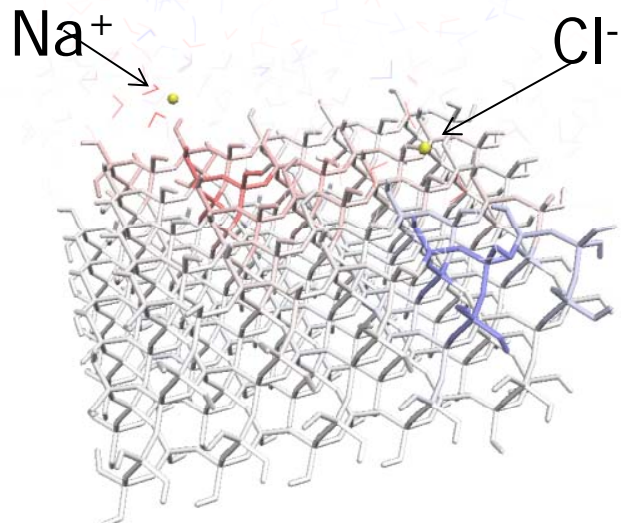


Cl<sup>-</sup>吸着

反発的



Na<sup>+</sup> : Cl<sup>-</sup>対イオン吸着



引力と斥力が混在

	相互作用エネルギー (kcal/mol)		NBO電荷		
	SiO <sub>2</sub>	水	SiO <sub>2</sub>	イオン	水
<b>Na<sup>+</sup></b>	-48.3	-172.4	0.01	0.93	0.06
<b>Cl<sup>-</sup></b>	0.8	-140.0	-0.20	-0.85	0.05

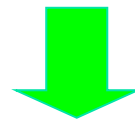
※6構造の平均値

- 一般的な鉱物表面へのイオン吸着問題に適用可能
- 半導体表面の化合物吸着・化学反応でも同様

## まとめ

従来創薬分子設計のツールとして用いられてきたFMO法をシリカ結晶へ拡張することに成功した。

- FMO4法で精度が保障できるフラグメント分割方法を確立
- プログラムの整備により実用化
- シリカ結晶ーペプチド系のFMO計算によって、**特異的結合の定量的解析**が可能であることを実証



FMO法では、**広い吸着面を確保**でき、**量子論に基づいた精密計算**が可能

- ペプチド鎖の吸着 ⇒ **医療計測、インプラントのデザイン**など
- イオンの吸着 ⇒ **地球科学、原子力**
- 化合物の吸着・化学反応 ⇒ **半導体デバイス製造工程の制御**など