

フラグメント分子軌道法に基づく静電相互作用解析法の開発と SARS-CoV-2 スパイクタンパク質への応用

Application of FMO based-electrostatic interaction analysis method to SARS-CoV-2 spike protein

鹿大院理工¹, 立教大理², 東大生研³

○石川 岳志¹, 大園 紘貴¹, 小原 弘樹¹, 秋澤 和輝², 畑田 峻², 奥脇 弘次², 望月 祐志^{2,3}

Takeshi Ishikawa¹, Hiroki Ozono¹, Hiroki Obara¹, Kazuki Akisawa², Ryo Hatada²,

Koji Okuwaki², Yuji Mochizuki^{2,3}

E-mail: ishi@cb.kagoshima-u.ac.jp

【序】 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質は、ウイルスがヒト細胞に侵入する際に ACE2 受容体と結合することが知られている。また中和抗体が結合するのもこのタンパク質であり、医薬品開発における重要な標的の一つにもなっている。従ってスパイクタンパク質に関する分子間相互作用を詳細に解析することは、新型コロナウイルス感染症の研究において重要な意味を持つ。本研究では、我々が独自に開発したタンパク質間静電相互作用解析法[1]を利用して、スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)と ACE2 および中和抗体(B38)の相互作用解析を行った。

【解析法】 我々の解析法では、複合体を形成しているタンパク質の電子密度が互いに等しくなる面を接触面と定義し、この接触面における各タンパク質の静電ポテンシャルを計算する。それらを可視化し静電的な相補性を定量化することで、タンパク質間の相互作用を解析する。また電子密度と静電ポテンシャルの計算にはフラグメント分子軌道(FMO)法を利用する。

【計算】 計算モデルの作成には、X 線結晶構造解析によって得られたスパイクタンパク質の RBD と ACE2 との複合体構造(PDB ID : 6M0J)、および B38 抗体との複合体構造(PDB ID : 7B5Z)を用いた。この際、各タンパク質の電荷がゼロになるように Na⁺および Cl⁻を追加した。電子密度および静電ポテンシャルは PAICS[2]を用いて FMO2-RI-MP2/cc-pVDZ レベルで計算した。

【結果】 Figure 1 に ACE2 および中和抗体との複合体における、接触面の静電ポテンシャルマップを示す。ACE2 複合体では接触面の 91.71%、中和抗体複合体では接触面の 88.05%が引力相互作用に対応しており、高い親和性を表している。また複雑な静電ポテンシャルマップの静電的相補性の高さは、タンパク質間相互作用の特異性の高さを表している。

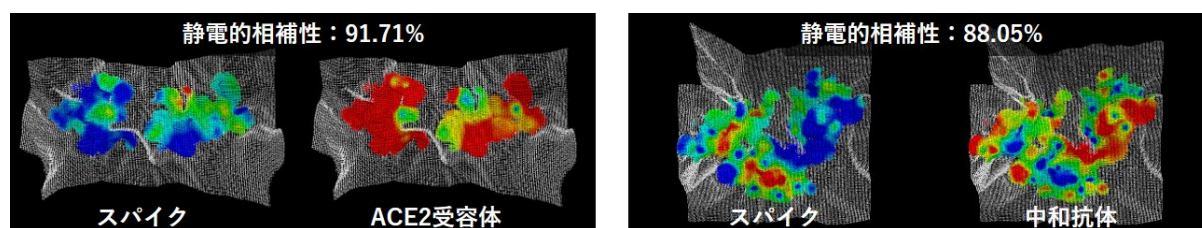


Figure 1. Electrostatic potential maps in the RBD-ACE2 (left) and RBD-B38 (right) complexes

【文献】 [1] T. Ishikawa, *Chem. Phys. Lett.*, **761** (2020) 138103, [2] <<http://www.paics.net/>>