

構造探索手法(GLAS)による酵素反応機構の解明

Catalytic reaction mechanisms discovered by using the GLAS algorithm

(¹筑波大 CCS, ²JST-PRESTO) 庄司光男^{1,2,*}, 堀優太¹, 重田育照¹

* Mitsuo Shoji: mshoji@ccs.tsukuba.ac.jp

酵素は生体内において化学反応を制御し、生命活動を支えている。酵素反応は基質選択性や反応選択性を持っているだけでなく、反応の進行を調節する機能を備えていることで、様々な分子の合成や分解のみならず、情報伝達に利用されている。生体内での化学反応を解明することは現代科学における重要な学術的課題の1つであるが、その解決は未だ難しいため、立体構造解析のみならず、分光測定など様々なアプローチからの検証が必要となっている。理論化学計算も反応機構を解明する手法として期待されているが、完全に理論予測することは未だ難しいのが現状である。

その原因の1つとして、生体分子系は構造の自由度(コンフォメーション変化を含む)が多く、反応経路の探索が自明ではない場合が多いことが挙げられる。これまで、GRRMなど様々な探索手法が提案されてきたが、我々は生体系などの複雑な分子系に適用できる実用的手法として、GLAS法を考案している[1]。GLAS法は反応座標を明確に与えなくても、反応経路を探索することができる利点がある。

GLAS法の手順を図1(A)に示した。まず、(1)構造最適化を実施し、局所安定構造($X_{\min1}$)を求める。次に(2)ウォーカーを $X_{\min1}$ 周りにランダムに配置する。(3)ウォーカー間に反発ポテンシャル V_R を与えながら、各ウォーカーを構造最適化させる。 V_R として平均自乗偏差(RMSD)に対する逆比例関数系を用いた。反発係数 k を強めていくことで、ウォーカーは広く分布していく。 k はウォーカーの平均エネルギー(E_{avg})が目標値(E_{t} ~反応障壁エネルギー)に到達するまで少しずつ大きくしていく。(4)ウォーカーの構造変化やエネルギー変化が収束したら各ウォーカーを個別に構造最適化することで、他の安定構造($X_{\min2}$)を得ることができる。GLAS法を実装したPythonプログラムを作成し、簡単な分子系(エタン、グリシン)でテストしたところ、適切に構造と反応経路を探索できることを確認した[1]。エタン分子では、反応座標を明確に指定しなくてもメチル基の回転を見つけ、幅広い構造空間を探索できた。GLAS法は(1)計算コストが構造最適化レベル、(2)並列実行に向いている、(3)未知の反応経路探索に利用できることから、酵素反応などの複雑な反応経路探索に役に立つと考えられる。応用例として、サルコシン酸化酵素におけるアミン酸化反応に適用した結果について議論する(図1(B))。思いもよらなかった構造変化を経由する反応機構を見出した。反応中間体の分光スペクトルの帰属からも反応機構の妥当性を確認できた[2]。

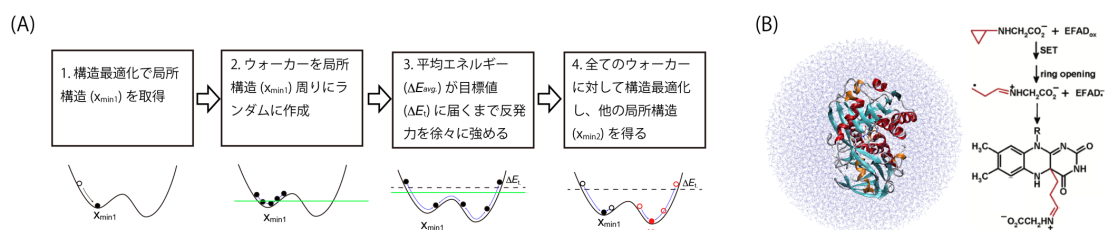


図1. (A)GLAS法の計算手続き,(B)サルコシン酸化酵素のQM/MMモデルと推定反応機構。

参考文献

[1] M. Shoji *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn., 191, 1465 (2018).

[2] M. Shoji *et al.*, Phys. Chem. Chem. Phys. 22, 16552 (2020).