

凝縮系反応の動的機構と反応座標の理論的解明

Theoretical study on the dynamic reaction mechanisms and reaction coordinates in condensed phase

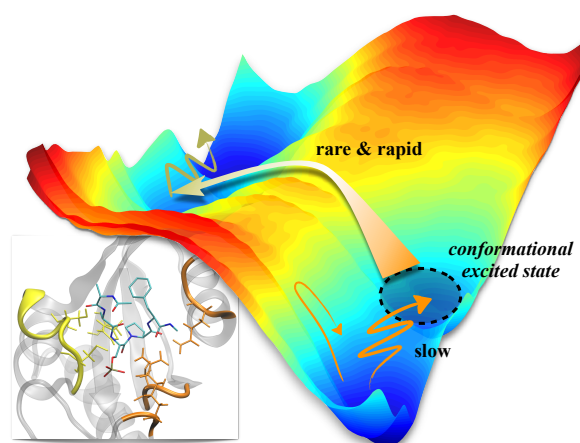
森 俊文 (九州大学 先導物質化学研究所)

toshi_mori@cm.kyushu-u.ac.jp

溶液内反応や生体分子反応などの凝縮系における化学反応では、溶媒分子をはじめとして非常に多くの原子が関与するため、多数の自由度で記述されるポテンシャルエネルギー面上で反応を議論するのは困難である。そのため、少数の自由度に着目した自由エネルギー面上での反応機構が広く調べられてきた。ところが、自由エネルギー面は何を反応座標とするかによって大きく変わってしまうこともあり、反応座標の選択が重要となる。さらに、近年の一分子測定などから、生体分子の構造揺らぎや状態遷移が見られ、かつこれが酵素反応の活性に重要であることが明らかになってきた。ところが、自由エネルギー面ではこのような構造揺らぎを十分に扱えず、動きが反応にどのように関与しているかあまり理解されていない。

我々は、酵素反応を中心として、自由エネルギー曲面に加え、酵素の動きを考慮することで、反応の動的機構を明らかにする研究を行ってきた。本講演では特に、プロリン異性化酵素 Pin1 を例に、基質の異性化反応と、遷移状態を安定化するような酵素の構造変化がどのように起こるかを、分子動力学シミュレーションを用いて詳細に調べた結果を紹介する。Pin1 は基質の pSer-Pro 間のペプチド結合の cis-trans 異性化を促進する酵素であり、同時に反応の時定数 (~ミリ秒) に近い遅い構造ダイナミクスが実験的に示唆されてきた[1]が、そのような動きの分子起源は理解されていなかった。我々は、反応の自由エネルギー曲面の計算に加え、実際の反応イベントを transition path sampling 法を用いてサンプリングすることで、酵素の構造揺らぎの中から、「構造励起状態」が形成されることで、異性化反応が起こりやすい環境が整えられていることを見出した[2]。

本講演ではさらに、このような酵素反応の反応座標の妥当性を評価し、改善するための試みを紹介する[3,4]。



[1] W. Labeikovsky *et al.*, *J. Mol. Biol.* **367**, 1370–1381 (2007)

[2] T. Mori, S. Saito, *J. Phys. Chem. Lett.* **10**, 474–480 (2019)

[3] T. Mori, S. Saito, *J. Chem. Theory Comput.* **16**, 3396–3407 (2020)

[4] T. Kikutsuji *et al.*, *J. Chem. Phys.* **156**, 154108 (2022)