

多構造マイクロ反復法を用いた酵素反応への応用

¹WPI-ICReDD, ²北大院理, ³JST-ERATO, ⁴物質材料機構
○鈴木机倫^{1,2,3}, 前田理^{1,2,3,4}

【序】 溶液中や生体内の化学反応を分子レベルで理論的に解析する手法として、量子力学(QM)計算と分子力学(MM)計算を組み合わせた ONIOM 法などの QM/MM ハイブリッド法が広く用いられる。この手法は、化学的に重要な反応中心を量子力学的に取り扱う一方で周りを取り囲む溶媒分子やタンパク質などを分子力学的に取り扱うことにより巨大分子系の計算を可能にする[1]。また、巨大系の構造最適化を効率良く行うために、系を反応中心とそれ以外に分割し反応中心の原子を動かす度に反応中心構造を固定したエネルギー極小化を実行する、Microiteration 法が開発されたことにより[2]、数千から数万原子からなる系の反応経路解析が広く行われるようになってきている[3]。さらに、人工力誘起反応法[4]と Microiteration 法を組み合わせることにより、巨大分子系の多段階反応の複数の反応経路解析も可能である[5]。通常の Microiteration 法は、周囲構造を分子動力学法などにより緩和した単一構造を考慮する簡便な手法である。しかし、そのような一つの周囲構造が必ずしも適切であるとは限らない。特に、反応経路に沿って周囲の構造が大きく変化する場合には障壁を過大評価してしまう。近年、我々はこのような問題を軽減するために複数の周囲構造を考慮した MultiStructural Microiteration (MSM)法を提案している[6-8]。本発表では、MSM 法の詳細および種々の溶液反応や酵素反応へ応用した結果について報告する。

【理論】 MSM 法は、一つの QM 構造に対して複数の周囲構造を考慮する。MSM 法におけるエネルギー表式を以下に示す。

$$E = E^{\text{model-high}} - E^{\text{model-low}} + \sum_{i=1}^N E_i^{\text{real-low}} \frac{\exp[-\beta E_i^{\text{real-low}}]}{\sum_{j=1}^N \exp[-\beta E_j^{\text{real-low}}]}$$

ここで、 N は考慮する周囲構造数を示し予め与えられているものとし、 N 個の周囲構造に対して式第3項に示す重み付けを行い、最後に式全体を計算する。これにより、QM 計算を増加することなく複数の周囲構造を考慮した最適化が可能となる。

【結果】 Table 1 に種々の方法で算出した安息香酸ヒドロキシラーゼの反応障壁(kcal mol⁻¹)を示す。ONIOM-ME および MSM-ME の結果は反応障壁を過小評価するが、MSM-EE は実験値を良く再現することがわかった。また、MSM-EE の計算コストは ONIOM-ME の約 1.3 倍程度である。その他の応用例については当日示す。

Table 1 Potential energy (E), free energy (G), and enthalpy (H) barrier heights, of hydroxylation in an enzyme.

	E	G	H
ONIOM-ME	8.4	6.0	8.3
ONIOM-EE	11.5	10.1	10.6
MSM-ME	7.7	6.9	7.1
MSM-EE	13.7	13.2	12.8
Exp			12.0

【参考文献】

[1] L. W. Chung, W. M. C. Sameera, R. Ramozzi, A. J. Page, M. Hatanaka, G. P. Petrova, T. V. Harris, X. Li, Z. Ke, F. Liu, H.-B. Li, L. Ding, and K. Morokuma, *Chem. Rev.*, **115**, 5678 (2015). [2] T. Vreven, M. J. Frisch, K. N. Kudin, H. B. Schelegel, and K. Morokuma, *Mol. Phys.*, **104**, 701 (2006). [3] M. Lundberg, T. Kawatsu, T. Vreven, M. Frisch, and K. Morokuma, *J. Chem. Theor. Comp.*, **5**, 222 (2009). [4] S. Maeda and K. Morokuma, *J. Chem. Phys.*, **132**, 241102 (2010). [5] S. Maeda, E. Abe, M. Hatanaka, T. Taketsugu, and K. Morokuma, *J. Chem. Theor. Comp.*, **8**, 5058 (2012). [6] K. Suzuki, K. Morokuma, and S. Maeda, *J. Comput. Chem.*, **38**, 2213 (2017). [7] K. Suzuki, S. Maeda, and K. Morokuma, *ACS Omega*, **4**, 1178 (2019). [8] K. Suzuki and S. Maeda, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24**, 16762 (2022).