

QM/MM 法を用いた酵素反応の理論的研究

(京都大学*, ミネソタ大学**) ○喜田 龍一*, 東 雅大**, 林 重彦*, 加藤 重樹*

酵素反応などの多自由度系について、理論的なアプローチを行う場合、頻繁に問題となるのが極小値、local minimum の問題である。構造最適化や反応経路の探索を行う際、多くの場合この local minimum にトラップされ、真のエネルギー最小点や最小エネルギー経路を探し当てることは困難である。

このため、多自由度系のエネルギー面について議論する場合、ポテンシャルエネルギー面ではなく、それらについて統計平均をとった自由エネルギー面を用いた議論がより必要である。しかし、いくつか存在する自由エネルギーを求める手法は、計算コストや精度などの点でいまだ発展途上にある。

本研究においては、東らが開発した、線形応答理論に基づく自由エネルギー計算法、線形応答自由エネルギー法(LRFE 法)のさらなる開発と、それを用いた Chalcone 異性化反応の最小自由エネルギー経路探索への応用を行った。

線形応答自由エネルギーは、以下のような式で定義される。

$$F_{\text{LRFE}} = \left\langle \Psi \left| \hat{H}_0 + \Delta \hat{Q} \cdot V \right| \Psi \right\rangle + \Delta \varepsilon \cdot U \\ + \frac{1}{2\beta} (\Delta V^T \Delta U^T) \sigma^{-1} \begin{pmatrix} \Delta V \\ \Delta U \end{pmatrix} + \frac{1}{2} (\mathbf{Q}_0 \cdot V_0 + \varepsilon_0 \cdot U_0)$$

ここで、 σ は共分散行列を示し、 \mathbf{Q}_0 、 V_0 、 ε_0 、 U_0 はそれぞれ、参照する構造における電荷、クーロンポテンシャル、LJ パラメータ、LJ ポテンシャルを示す。この手法は、まず参照構造とその電荷を用いて分子動力学シミュレーションを行い、そこから得られたトラジェクトリーを用いて σ を計算し、その σ を用いて、参照構造からの電荷と、クーロン・LJ ポテンシャルのずれを計算し、自由エネルギーを計算する方法である。

また、各構造における Free Energy Gradient が計算可能であるため、構造最適化も行うことが出来る。自由エネルギー摂動法(FEP)と違い、得られた σ によって定義される自由エネルギー面上で直接構造最適化が可能のため、前述の local minimum にトラップされることが無いのが LRFE 法の大きな利点である。

しかし、現在の手法では、QM 領域と MM 領域が化学結合した系については取り扱うことが出来ず、また、 σ のアップデートの手法に問題があり、最小自由エネルギー経路を書くことが出来ない。そこで、まず最もシンプルな QM-MM 結合を扱う手法である、link atom 法を導入した。また、 σ アップデート法を改善し、後述の系について経路の探索を行った。

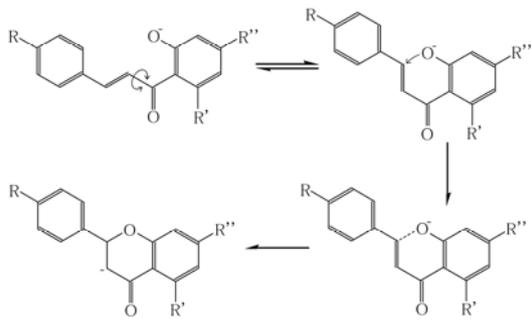


図1 Chalcone 異性化反応

の経路(図 2)をとりうること、また、律速段階の活性化自由エネルギーからは、基質が活性部位のより奥に束縛され、Lys97 との距離が近い B の経路が好まれるということが言われている。

本研究において取り扱う Chalcone 異性化反応(図1)は、植物中の Flavonoid 合成系における初期段階の反応で、Chalcone 誘導体を環化する反応である。Chalcone Isomerase というタンパク質がこれを触媒するが、その反応経路は、活性部位がやわらかく様々な構造をとりうるため、正確な経路が分かっていない。Hurら、Ruiz-Perniaらによる過去の理論研究では、活性部位にある二つのアミノ酸残基、Thr48 と Lys97 の構造によって、大きく二つ

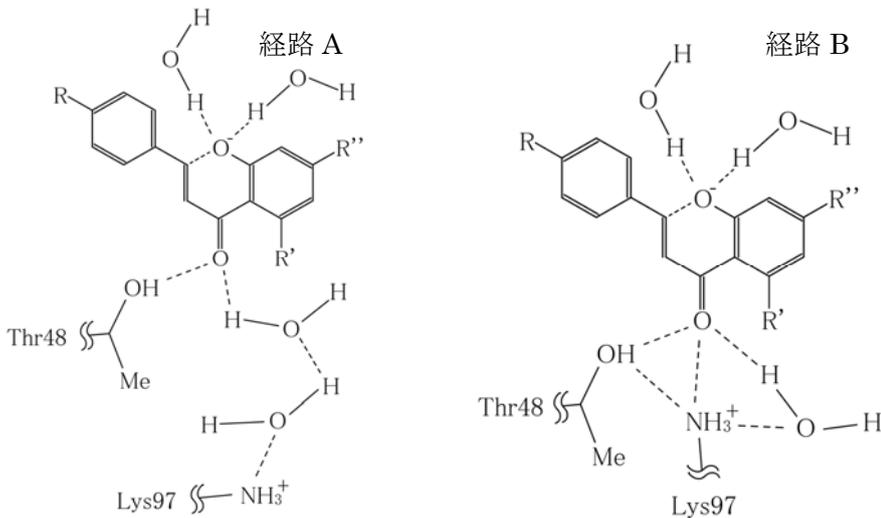


図2 二つの反応経路

本研究においては、前述の LRFE 法を用いて、最小自由エネルギー経路を求め、より詳細な議論に基づいて反応の解析を行った。

謝辞:この研究は、京都大学グローバル COE プログラム「物質科学の新基盤構築と次世代育成国際拠点」より研究助成を賜りました。感謝いたします。