

## 2E10

酵素反応の定量的な理解を目指して：EE-MCMM/MM 法によるアプローチ  
(分子研<sup>1</sup>, ミネソタ大<sup>2</sup>) ○東 雅大<sup>1</sup>, Donald G. Truhlar<sup>2</sup>

酵素内で起こる化学反応は、実験的にも理論的にも非常によく研究されている分野の一つである。理論的にこのような凝縮相での化学反応を取り扱う場合、多数の原子を扱わなければならない、さらにその多数の原子が熱的に揺らいでいるために、統計平均を取らなければならない。多数の原子を含む系を扱う方法として、化学結合の生成や消滅の起こる溶質や反応中心といった一部分のみを QM 領域として量子力学で扱い、残りの溶媒やタンパク質といった大部分を MM 領域として分子力場で扱う QM/MM 法が広く用いられてきた。また、統計平均を取る方法として Monte Carlo 法や分子動力学(MD)シミュレーションが広く使われてきた。しかしながら、*ab initio* 分子軌道法や密度汎関数法の計算コストは非常に高いために、QM/MM 法において、QM 領域に信頼できる計算精度の計算法を用い、かつ十分にサンプリング計算を行って統計平均を取ることは、非常に困難である。

そこで我々は、QM 領域の計算コストを下げるために、Electrostatically Embedded Multiconfiguration Molecular Mechanics (EE-MCMM)法を開発した[1]。MCMM 法[2]を拡張した EE-MCMM 法は、MM 領域からの静電場の下で、QM 領域の大域的なポテンシャルエネルギー面を作成することを可能にする手法である。EE-MCMM 法において、QM 領域の構造  $\mathbf{q}$ 、MM 領域から QM にかかる静電ポテンシャル  $\Phi$  におけるポテンシャルエネルギー  $V^{\text{EE-MCMM}}$  は、以下の  $2 \times 2$  の行列  $\mathbf{U}^{\text{EE-MCMM}}$  の最小固有値で定義される。

$$\mathbf{U}^{\text{EE-MCMM}}(\mathbf{q}, \Phi) = \begin{pmatrix} U_{11}(\mathbf{q}, \Phi) & U_{12}(\mathbf{q}, \Phi) \\ U_{12}(\mathbf{q}, \Phi) & U_{22}(\mathbf{q}, \Phi) \end{pmatrix}$$

ここで  $U_{11}$  と  $U_{22}$  は、それぞれ反応物と生成物を表すような分子力場である。また、 $U_{12}$  とその  $\mathbf{q}$  と  $\Phi$  に関する 1 階、2 階微分は、いくつかの参照点において  $V^{\text{EE-MCMM}}$  とその 1 階、2 階微分が参照となる電子状態計算を再現するように決められ、参照点の間の  $U_{12}$  は、modified Shepard interpolation で内挿される。この  $V^{\text{EE-MCMM}}$  を、従来の QM/MM 法における QM エネルギーと QM-MM 間の静電相互作用エネルギーの和と置き換えることによって(EE-MCMM/MM) [3]、低い計

算コストで高精度な電子状態計算の情報を用いて MD シミュレーションを行うことが出来る。

我々は、この EE-MCMM/MM 法を酵素 haloalkane dehalogenase 中での  $S_N2$  反応  $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl} + \text{Cl}^-$  に適用した[4]。参照となる QM 領域を記述する方法として、密度汎関数法の 1 つである MPW1K を用いた。図 1 に EE-MCMM/MM MD シミュレーション中の構造及び静電ポテンシャル下での EE-MCMM 法によるエネルギーと直接計算した場合のエネルギーの比較を示す。反応経路を通しての Mean Unsigned Error は、0.8 kcal/mol と非常に小さな値だった。図 2 にアンブレラサンプリングと WHAM を用いて計算された Potential of Mean Force (PMF)を示す。PMF から得られた活性化自由エネルギーは、14.8 kcal/mol と実験値(15.3 kcal/mol)とよく一致した。また、直接 QM/MM MD シミュレーションを行った場合との計算コストの差を見積もったところ、約 1000 倍 EE-MCMM/MM 法の方が速くなることが分かった。

以上のことから、EE-MCMM/MM 法は、酵素内での化学反応を記述するのに非常に有効な方法であることが分かった。

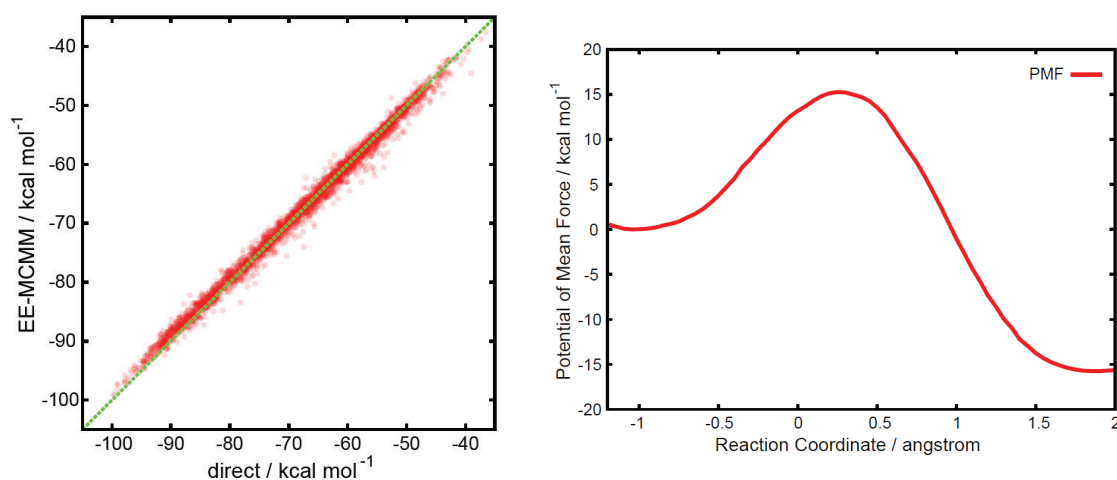


図 1 : MD シミュレーション中の構造でのエネルギーの比較

図 2 : EE-MCMM/MM 法によって計算された Potential of Mean Force。

[1] M. Higashi and D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **4**, 790 (2008)

[2] Y. Kim, J. C. Corchado, J. Villà, J. Xing and D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **112**, 2718 (2000)

[3] M. Higashi and D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **4**, 1032 (2008)

[4] M. Higashi and D. G. Truhlar, to be published