

大規模分子系における環境の熱運動の効果に関する理論研究

(神奈川大・理) 浅井早織, 神田篤人, 松原世明

Theoretical study on the new environmental effects induced by the thermal motion in the large molecular system

(Kanagawa Univ.) Saori Asai, Takuya Teshima, Toshiaki Matsubara

【緒言】 酵素は、活性サイトにおいて、温和な条件下でも反応を効率よく行うことができる。その原因をつきとめるための糸口として、我々は、巨大分子系を反応部分と環境部分に分割し、環境部分の反応部分に及ぼす新たな効果に着目している。反応座標の振動モードが示唆するように、大規模分子の反応部分は、反応に直接関与する原子とその周辺に局在化しているので、環境部分と反応部分に分割する考え方は妥当であろう。近年、盛んに行われている、ONIOM 法を代表するハイブリッド QM/MM 法などのマルチスケールシミュレーションによるタンパク質の解析は、このような考え方で行われている。これまで、基質が酵素の活性サイトポケット内で周囲のアミノ酸残基の環境の効果によって、反応し易い不安定な状態になることはイメージされてきたが、環境の効果の具体的なイメージは、明確にされていない。我々は、分子系全体の熱振動を考慮し、反応性を左右する新たな効果として、環境部分が反応部分のエネルギーの揺らぎを増幅させる効果に着目している。この効果を取り込んだ新たな化学反応理論を構築することを目的とし、エネルギーの揺らぎへの環境の熱運動の効果を簡単なモデル分子を用い、我々が開発した ONIOM-分子動力学法(MD)法¹⁻³⁾により解析している。

【計算方法】 モデル分子として、図 1 の簡単な分子を用いた。酵素の活性サイトとそうでないものを想定し、**1** および **2** のそれぞれについて環境が異なる **a** と **b** を採用した。ここで、解析するエネルギーの揺らぎは分子の自由度に依存するので^{4,5)}、緻密な解析を行うために、**a** と **b** は同じ自由度にした。置換基は、**a** では n-Bu、**b** では t-Bu である。立体的な混み具合は **b** の方が大きい。図 1 の ONIOM 法による構造最適化の結果が示すように、環境の立体反発によって **b** の方がエネルギー的に不安定化している。ここで、C=C を中心部分、その他は環境部分とした。この **a** と **b** の間で環境の熱運動の効果を ONIOM-MD 法により比較した。ONIOM-MD シミュレーションは、ONIOM(HF/3-21G:MM3)レベルでエネルギーを計算し、温度一定(300 K)で、1 ステップを 1 fs とし、100 ps 行った。また、MM-MD シミュレーションは、エネルギーは MM3 力場を用いて計算し、同様に行った。

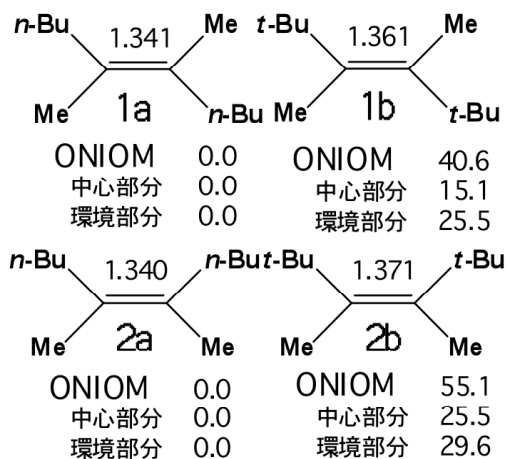


図 1. ONIOM(HF/3-21G:MM3)レベルでのモデル分子 **1**, **2** の最適化構造(Å)と相対エネルギー(kcal/mol)

【結果と考察】 **1** および **2** のそれぞれについて、環境の異なる **a** と **b** の間で中心部分に及ぼす環境の熱運動の効果を比較した。まず、分子のポテンシャルエネルギーの平均値と揺らぎの理

論値を計算し、ONIOM-MD シミュレーションの結果が理論値と一致していることを確認した。その中で、問題としている中心部分 C=C のポテンシャルエネルギーの揺らぎについては、嵩高い t-Bu 基をもつ **b** の場合は理論値より約 2 倍大きいことが分かった。図 1 にモデル分子 **2** の場合について示してあるように、n-Bu 基をもつ **a** の場合はエネルギーの揺らぎは理論値と一致するが、t-Bu 基をもつ **b** の場合は **a** の場合よりもエネルギーの揺らぎは大きく増加していることが分かる。この結果は、これまでの理論式から説明できない環境の効果の存在を示唆している。

次に、MM-MD シミュレーションを行った後、ONIOM-MD シミュレーション同様の解析を行った。その結果、ONIOM-MD シミュレーション同様の結果を得た。このことから、中心部分のエネルギーの揺らぎの増加は、分子を分割する ONIOM-MD 法の人工的産物ではないと考えられる。

さらに、どの領域でエネルギーの揺らぎの増加が生じるのか、中心部分の範囲を変えて調べた。その結果、図 3 に示すように、中心部分の領域を広げると、t-Bu 基の場合に増大していたエネルギーの揺らぎは小さくなり、理論値に近づくことが分かった。一方、n-Bu の場合は、もともと理論値に近く、中心部分の領域を広げてもさほど変化はなかった。これによって、中心部分のある領域でエネルギーの揺らぎが明らかに増大していることが確認できた。また同時に、中心部分（反応部分）の領域は、エネルギーの揺らぎと反応性を関連付けて議論していく際、反応性の評価の精度を左右する重要な因子であると言える。

今後は、実在酵素で解析を行うとともに、化学反応理論へのエネルギーの揺らぎの具体的な導入を考えていく必要がある。当日は、エネルギーの揺らぎが大きくなる原因の議論や化学反応理論を用いてのエネルギーの揺らぎと反応性との関係の議論をもう一つのポスター発表である 2P113 と併せて行いたい。

【参考文献】

- 1) T. Matsubara, M. Dupuis, and M. Aida, *Chem. Phys. Lett.*, **437**, 138-142 (2007).
- 2) T. Matsubara, M. Dupuis, and M. Aida, *J. Phys. Chem. B*, **111**, 9965-9974 (2007).
- 3) T. Matsubara, M. Dupuis, and M. Aida, *J. Comput. Chem.*, **29**, 458-465 (2008).
- 4) T. Matsubara, *J. Phys. Chem. A*, **112**, 9886-9894 (2008).
- 5) T. Matsubara, *J. Phys. Chem. A*, **113**, 3227-3236 (2009).

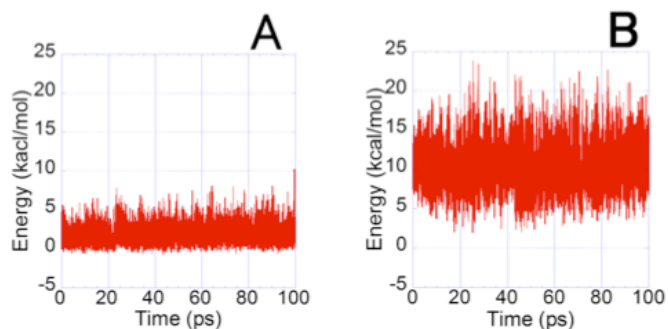


図 2. ONIOM-MD 法による **2** の中心部分 C=C のエネルギー変化. A: **2a**, B: **2b**.

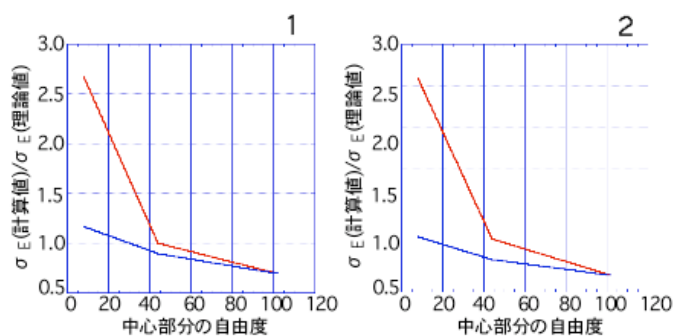


図 3. **1** および **2** の中心部分を広げた時のエネルギーの揺らぎ σ_E の計算値と理論値の比の変化. 青:n-Bu, 赤:t-Bu.