

## 3E10

### ONIOM 法と Microiteration 法を用いた反応経路自動探索法の

#### 巨大系への応用: イソペニシリン N 合成酵素への応用

(北大院理<sup>1</sup>, 京大福井謙一研究セ<sup>2</sup>, 豊田理研<sup>3</sup>, エモリー大化学<sup>4</sup>) 前田 理<sup>1</sup>, 阿部 恵里花<sup>2</sup>, 畑中 美穂<sup>2</sup>, 武次 徹也<sup>1</sup>, 大野 公一<sup>3</sup>, 諸熊 奎治<sup>2,4</sup>

### Exploring Potential Energy Surfaces of Large Systems with Automated Reaction

#### Path Search Methods in Combination with ONIOM and Geometrical

#### Microiteration: A Case Study on Isopenicillin N Synthase

(Hokkaido University<sup>1</sup>, Kyoto University<sup>2</sup>, Toyota Physical and Chemical Research Institute<sup>3</sup>, Emory University<sup>4</sup>) Satoshi Maeda<sup>1</sup>, Erika Abe<sup>2</sup>, Miho Hatanaka<sup>2</sup>, Tetsuya Taketsugu<sup>1</sup>, Koichi Ohno<sup>3</sup>, and Keiji Morokuma<sup>2,4</sup>

【序論】 化学反応は、反応経路を量子化学計算によって求めることによって理論的に解析できる。反応経路の計算において最も重要なのが、遷移状態(TS)の構造を求めることである。TS 構造が求まれば、そこを通過する反応経路を自動計算できるからである。通常、TS は構造最適化計算によって求める。近年、量子化学計算手法と計算機技術の発展により、数十原子からなる系の TS 構造はルーチンのように求めることができる。一方、ONIOM 法などの QM/MM ハイブリッド計算法の開発により、反応中心を取り囲む多数の溶媒分子や巨大なタンパク質を考慮したエネルギー計算が可能になった[1]。そこで、巨大系の構造最適化計算のために Microiteration 法が導入され[2]、数千または数万原子からなる酵素の中のローカルな反応中心における化学反応について、全(数万)自由度を考慮した TS 構造最適化が可能となった[3]。

構造最適化で得られる構造は初期推定に依存する。これまで、初期推定は計算者の経験と直観に基づいて行われてきたが、複雑な反応機構について全ての TS 構造を推定することは難しい。また、反応機構が全く未知である場合には、関係する TS 構造を見落とししてしまう危険もある。そこで我々は、経験や直観に頼らず系統的に反応経路を自動探索できる方法を開発してきた。超球面探索法では、安定構造から出発する異性化・分解経路を自動探索できる[4]。人工力誘起反応法では、二つ以上の反応物の組から出発する生成経路を自動探索できる[5]。これらを組み合わせれば、生成・異性化・分解、全てを扱える。本研究では、ONIOM 法および Microiteration 法と組み合わせ、イソペニシリン N 合成酵素(IPNS)への応用を行った。

【方法】 Microiteration 法では、巨大分子を反応中心とそれ以外に分割し、反応中心原子を動かす度に、反応中心の構造を固定したエネルギー極小化(Microiteration)を実行する。これにより探索空間が大幅に減少し、効率的に TS 構造を探索できる。また、Microiteration を併用した探索で得られる TS 構造は、巨大分子の全自由度を考慮した TS 構造と完全に一致する。

本研究では、反応中心を B3LYP 法、それ以外を AMBER 力場で扱う QM/MM-ONIOM 法によってエネルギー勾配を計算した。IPNS には(タンパク内に存在する基質と水分子も含めて)合計 5368 個の原子が含まれ、その中の 65 原子を反応中心とした。エネルギー勾配計算および Microiteration は Gaussian09 プログラムで行った。反応中心の構造変化は、我々が開発してきた GRRM プログラム[6]に実装されている超球面探索法および人工力誘起反応法で扱った。

【結果】テストとして、水 100 分子に囲まれた HCHO 分子の異性化・分解経路の超球面探索法による自動探索[7]、および、水 300 分子に囲まれた HCHO + H<sub>2</sub>C=CH-OH 反応経路の人工力誘起反応法による自動探索[8]を行った。それぞれの計算を気相中で行った場合と比較し、気相中と同様の計算コストで数百原子系の計算を行うことができた。つまり、Microiteration 法が非常にうまく働いていることが分かった。

IPNS の反応中心には Fe 原子が存在し、Fe への基質の配位構造が X 線で観測されている。そこで、図 1 に示す構造からスタートし、超球

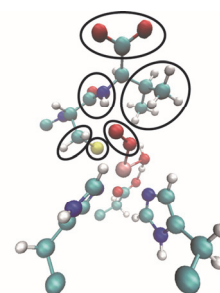


図 1、IPNS の反応中心(7 重項)の構造。

面探索法を、障壁の低い経路のみを探索する[LADD = 3]オプション[6]を使用して適用したところ、Fe に配位した O<sub>2</sub> の配位構造が変化する反応経路を自動探索することができた。一方、第一ステップは 2 分子反応であるため、人工力誘起反応法が効率面から有効である。通常的人工力誘起反応法の応用では、反応物同士

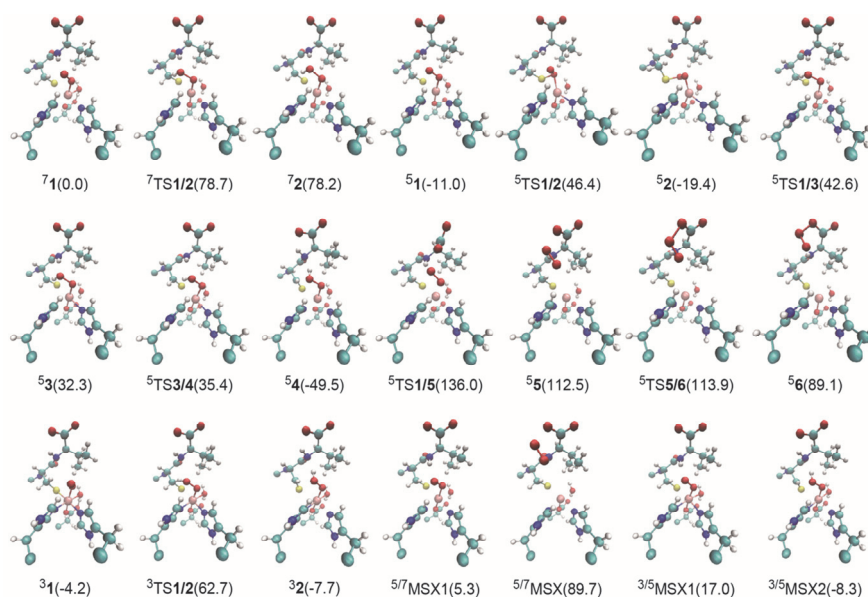


図 2、人工力誘起反応法による反応の第一ステップに関する安定構造、TS 構造、および、ポテンシャル交差点領域内最小エネルギー構造(MSX) [8]。各構造のスピンの多重度は上付きでそれぞれの構造ラベルに示す。

を様々な配向から人工力で反応させる。一方 IPNS では、Fe 原子への基質の配位構造が X 線で観測されているため、これを利用することで計算量を軽減した。つまり、X 線で得られている反応物構造からスタートし、基質の官能基・置換基同士を人工力で反応させた。図 1 に、基質の官能基・置換基の分割の様子を黒丸で囲んで示す。これら全てのペアに対して人工力誘起反応法を適用することにより、第一ステップに関する全反応経路を探索した。このとき、異なるスピン状態間のポテンシャル交差点も自動探索した。得られた構造群を図 2 に示す。この中で最も障壁が低い経路は  $^5\mathbf{1} \rightarrow ^5\mathbf{TS1/3} \rightarrow ^5\mathbf{3} \rightarrow ^5\mathbf{TS3/4} \rightarrow ^5\mathbf{4}$  である。これは CH<sub>2</sub> グループの H 原子を Fe に配位した O<sub>2</sub> が引き抜く反応で、実験または過去の計算[3]から示唆されている反応と一致する。つまり、TS 構造や中間体の予想はもちろんのこと、生成物に関する情報すら一切用いずに、反応物の情報のみから実際に起こる反応を予測できた、と言える。

[1] Chung, L. W.; Hirao, H.; Li, X.; Morokuma, K. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 327. [2] Vreven, T.; Frisch, M. J.; Kudin, K. N.; Schlegel, H. B.; Morokuma, K. *Mol. Phys.* **2006**, *104*, 701. [3] Lundberg, M.; Kawatsu, T.; Vreven, T.; Frisch, M.; Morokuma, K. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 222. [4] Ohno, K.; Maeda, S. *Phys. Scr.* **2008**, *78*, 058122. [5] Maeda, S.; Morokuma, K. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 2335. [6] Maeda, S.; Osada, Y.; Morokuma, K.; Ohno, K. GRRM, a developmental version, **2012**. [7] Maeda, S.; Ohno, K.; Morokuma, K. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2734. [8] Maeda, S.; Abe, E.; Hatanaka, M.; Taketsugu, T.; Morokuma, K. (submitted).