

分子設計のための自由エネルギー成分分割法の適用

¹阪府大院理, ²RIMED
○麻田俊雄^{1,2}, 小関史朗^{1,2}

Free Energy Contribution Analysis for Molecular Design to Control Chemical Reaction

○Toshio Asada^{1,2}, Shiro Koseki^{1,2}

¹Department of Chemistry, Osaka Prefecture University, Japan

²The Research Institute for Molecular Electronic Devices (RIMED),
Osaka Prefecture University Japan

【Abstract】 Free energy analyses of chemical reactions in the molecular assembly is important for the molecular design to control chemical reactions. In order to optimize reactions path on the free energy surface in a reasonable computational time, charge and atom dipole response kernel (CDRK) model were already proposed^[1,2]. Since the high reliability can be obtained by applying CDRK model on the QM/MM computational scheme, reaction profiles of the acylation reaction of cephalothin by β -lactamase have been calculated. In addition, detailed contributions on the free energy profile from surrounding molecules or residues have been evaluated by free energy contribution analyses^[3]. The activation free energy of the reaction was evaluated to be 25.7 kcal/mol, which is in good agreement with the experimental measurement of 24.0 kcal/mol. It is confirmed that surrounding charged residues contribute to the activation free energy. The method to control the activation energy will be presented.

【序】 タンパク質や分子集合体で生じる化学反応を理解し制御するためには、自由エネルギー面上の反応経路を求め、経路に沿った自由エネルギープロファイルの詳細を明らかにする必要がある。すでに反応経路を最適化する目的で、計算機シミュレーションを用いた自由エネルギー勾配を高速に得るために利用できる charge and atom dipole response kernel (CDRK) モデル^[1,2]を提案した。この手法を quantum mechanical (QM)/ molecular mechanical (MM) スキームに適用することで QM 領域の高い信頼性を維持したまま、MM 計算と同等の高速性を得ることが可能になる。同時に、環境からの自由エネルギープロファイルへの寄与を原子対レベルに分割することが可能であることが特徴としてあげられる。

そこで、加水分解酵素 β -lactamase による抗生物質セファロsporin 分子の分解反応に対し、酵素を構成するアミノ酸残基単位での自由エネルギー変化に対する影響を解析することで、 β -lactamase による分解を受けにくくする分子設計指針を提案することを試みた。外場を形成するアミノ酸残基からの静電ポテンシャルと静電場を制御するための分子内置換基の導入を検討した。

【方法】 CDRK モデルで用いる応答核は、以下の 4 つである。

$$\chi_{ab} = \frac{\partial Q_a}{\partial v(\mathbf{r}_b)} = \frac{\partial^2 \langle \psi | \mathbf{H}_{\text{eff}} | \psi \rangle}{\partial v(\mathbf{r}_a) \partial v(\mathbf{r}_b)}, \quad \kappa_{a,rb} = \frac{\partial Q_a}{\partial \mathbf{r}_b^r} = \frac{\partial^2 \langle \psi | \mathbf{H}_{\text{eff}} | \psi \rangle}{\partial v(\mathbf{r}_a) \partial \mathbf{r}_b^r}, \quad (1)$$

$$\gamma_{ra, sb} = \frac{\partial \mu_a^r}{\partial \mathbf{r}_b^s} = -\frac{\partial^2 \langle \psi | \mathbf{H}_{\text{eff}} | \psi \rangle}{\partial \mathbf{E}^r(\mathbf{r}_a) \partial \mathbf{r}_b^s}, \quad \zeta_{ra, sb} = \frac{\partial \mu_a^r}{\partial \mathbf{E}^s(\mathbf{r}_b)} = -\frac{\partial^2 \langle \psi | \mathbf{H}_{\text{eff}} | \psi \rangle}{\partial \mathbf{E}^s(\mathbf{r}_a) \partial \mathbf{E}^s(\mathbf{r}_b)}, \quad (2)$$

α, b は原子のラベル、 Q, μ は原子上の電荷および原子双極子モーメント、 \mathbf{r} は原子の座標、 v, \mathbf{E} はそれぞれ静電ポテンシャルと電場を表している。CDRK モデルを用いた場合、外場による自由エネルギー成分 ΔA_i は、静電相互作用 $E_{\text{QM/MM}}^{\text{pol}}$ と分極の寄与の和として表すことができる。ここで ΔA_i は次式となる。詳細は文献[3]に記載。

$$\left. \frac{\partial E_{\text{QM/MM}}^{\text{pol}}}{\partial \mathbf{r}_a^r} \right|_i + \left. \frac{\partial E_{\text{QM/MM}}^{\text{est}}}{\partial \mathbf{r}_a^r} \right|_i = -Q_a \mathbf{E}^r(\mathbf{r}_a) \Big|_i - \sum_{t \in x, y, z} \mu_a^t \frac{\partial \mathbf{E}^t(\mathbf{r}_a)}{\partial \mathbf{r}_a^r} \Big|_i + \sum_b \kappa_{b, ra} v(\mathbf{r}_b) \Big|_i - \sum_b \sum_{s \in x, y, z} \gamma_{sb, ra} \mathbf{E}^s(\mathbf{r}_b) \Big|_i \quad (3)$$

本手法を QM/MM スキームに適用した QM(CDRK)/MM 法において、QM 領域を表す 4 つの kernel は M06/6-311++G(d)で作成した。

【結果・考察】 QM(CDRK)/MM 法を用い、最適化して得られた活性中心付近のセファロチン分子の構造変化を Fig.1 に示した。得られた反応経路に沿って熱力学的積分法で評価した自由エネルギープロファイルを Fig.2 に示す。隣接する Ser 残基のヒドロキシル基水素が、基質のカルボキシレートの酸素に移動し、酸素が基質の β -lactam 環カルボニル基の酸素原子と結合する反応が律速段階である。自由エネルギー障壁は 25.7 kcal/mol と得られた。これは、実験値 24.0 kcal/mol とよく一致している。

次に、自由エネルギー変化に対する周辺分子およびアミノ酸残基からの寄与を算出した結果を Fig. 3 に示す。QM 分子内の構造変化からくる寄与が最も大きいものの、周辺荷電アミノ酸からも大きな寄与がみられた。これは、荷電アミノ酸と QM 領域との静電相互作用エネルギーと分極の寄与が重要であることを示唆している。当日は、セファロチン分子に置換基を導入し、置換基の電荷による自己環境制御法についても検討した結果を発表する。

【参考文献】

- [1] T.Asada, K.Ando, S.Koseki, *AIP Conf.Proc.*, **1702**, 090005 (2015)
- [2] T.Asada, K.Ando, K.Sakurai, S.Koseki, M.Nagaoka *Phys.Chem.Chem.Phys*, **17**, 26955-26968 (2015)
- [3] T.Asada, K.Ando, P.Bandyopadhyay, S.Koseki, *J. Phys. Chem. B*, **120**, 9338-9346 (2016) Contribution Anal

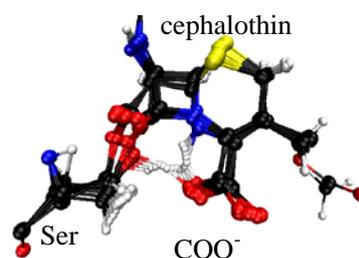


Fig. 1 Structural change in the reaction.

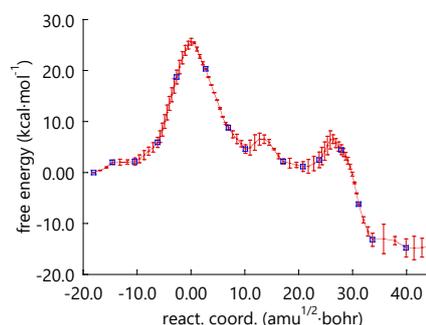


Fig. 2 Free energy profile of the reaction by β -lactamase.

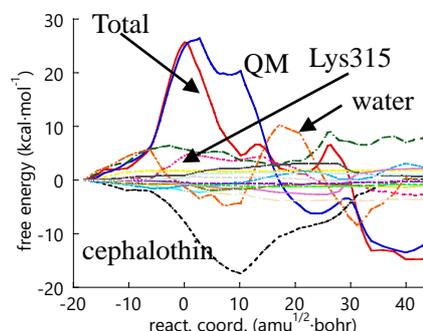


Fig. 3 Free energy contributions by environments.