

クラス C β -ラクタマーゼとセファロチンとの複合体における 脱アシル化反応の反応経路最適化に関する理論的研究

¹阪府大院理, ²RIMED

○澤田望実¹, 麻田俊雄^{1,2}, 小関史朗^{1,2}

Reaction path optimization of deacylation process from acyl-enzyme intermediate of class C β -lactamase and cefalotin

○Nozomi Sawada¹, 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】 The reaction path optimization for the chemical reactions is important. For small molecules, it is easy to find transition states and corresponding intrinsic reaction coordinates. However, due to the huge degree of freedom, TSs are difficult to find for large molecules. In order to optimize reaction paths within a short computational time, fast path optimization (FPO) method was already proposed^[1]. In this study, the reaction paths optimization of the deacylation process from acyl-enzyme intermediate of class C β -lactamase and cefalotin has been performed by the FPO method. It is confirmed that the FPO method is a powerful tool to optimize reaction paths even for large molecular systems.

【序】 化学反応を理解するためには、その反応経路を明らかにすることが重要な課題である。小さな分子であれば遷移状態 (TS) を求め、そこから反応経路を得ることも可能であるが、一般に自由度の増加に伴い、こうした手続きは困難となる。これまでに、反応経路を高速に最適化する手法として、fast path optimization (FPO) 法^[1] を提案し、20 原子程度の小分子の反応に対して、有効であることを確認した。しかし、酵素反応を取り扱う際に必要となるような高い自由度をもつ系に対しては、これまで検討していなかった。

そこで本研究では、クラス C β -ラクタマーゼとセファロチンとの複合体における脱アシル化反応に注目し、活性中心周辺の 111 原子からなるモデル構造に対して、FPO 法を用いて反応経路最適化を試みた。

【方法】 FPO 法では、 N 個の構造から構成される初期反応経路から最適化を行う。はじめに、生成物と反応物 (1 番目と N 番目) の構造を最適化し、続いてそれらの構造を固定して、中間構造を最適化する。具体的には、1 番目の構造から N 番目の構造に向かう単位ベクトルを

$$\hat{\mathbf{s}} = \frac{\mathbf{r}_N - \mathbf{r}_1}{|\mathbf{r}_N - \mathbf{r}_1|} \quad (1)$$

とするとき、 $\hat{\mathbf{s}}$ によって修正された力

$$\mathbf{F}_i^{\text{FPO}} = \mathbf{F}_i^\perp - (\mathbf{F}_i^\perp \cdot \hat{\mathbf{s}}) \cdot \hat{\mathbf{s}} \quad (2)$$

を用いて最適化を行う (Fig. 1). ここで, \mathbf{F}_i^\perp は i 番目の構造 ($2 \leq i \leq N-1$) における力の垂直成分

$$\mathbf{F}_i^\perp = \mathbf{F}_i - (\mathbf{F}_i \cdot \hat{\mathbf{t}}) \cdot \hat{\mathbf{t}} \quad (3)$$

であり, $\hat{\mathbf{t}}$ は経路に対する接線ベクトルで, ここでは improved tangent^[2] を用いた. 中間構造の間隔が不均一になる場合は, spline 補間により等間隔に再配置する^[1].

今回, モデル構造として活性中心周辺のセファロチン, 2つの水分子及び9つ (Ser64, Lys67, Gln120, Tyr150, Asn152, Asn289, Lys315, Ala318, Arg349) のアミノ酸残基の一部からなる 111 原子について, 周辺アミノ酸残基の配置に対して拘束条件を課して反応経路最適化を行った (Fig. 2). 計算には B3LYP/6-31G(d,p) を使用した.

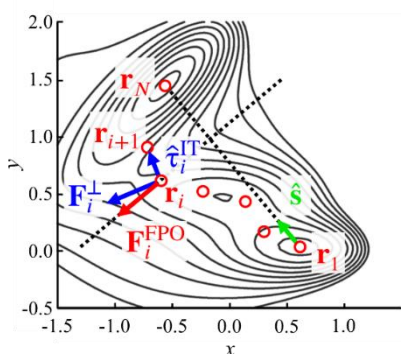


Fig. 1. Schematic illustration of required components to derive FPO projected forces.

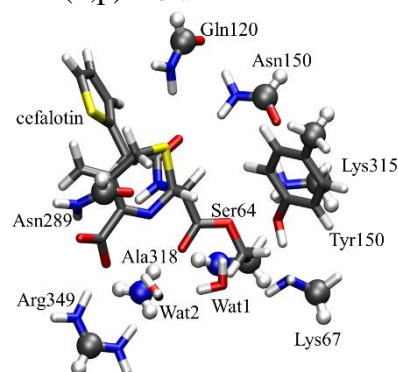


Fig. 2. Model structure. Atoms represented by balls were fixed during the optimization.

【結果・考察】 FPO 法を用いて最適化して得られた反応経路に沿った構造変化を Fig. 3 に示した. 対応するエネルギープロファイルを Fig. 4 に示した. Lys67 と Tyr150 の両残基が協奏的に一般塩基として作用し, 水分子を活性化させることで, 加水分解反応を開始していることが示せた. 四面体型中間体を形成する際の TS1 (24.94 kcal/mol), 脱アシル化する際の TS2 (30.50 kcal/mol), Ser64 のヒドロキシル基がプロトンを受け取る際の TS3 (13.71 kcal/mol) の 3 つの TS が存在した. 当日は, FPO 法による最適化の過程の詳細や周辺アミノ酸残基がエネルギープロファイルに与える影響についても検討した結果を発表する.

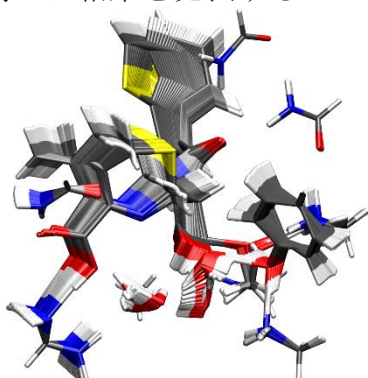


Fig. 3. Structural changes along the optimized reaction path.

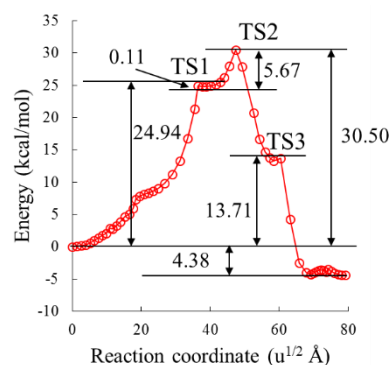


Fig. 4. Energy profile of the reaction.

【参考文献】

- [1] Asada, T.; Sawada, N.; Nishikawa, T.; Koseki, S. *Chem. Phys. Lett.* **2018**, 699, 255–260.
 [2] Henkelman, G.; Jónsson, H. *J. Chem. Phys.* **2000**, 113 (22), 9978–9985.