

大規模酵素反応のメカニズム解明 へ向けた取り組み

(広島大院理・広島大 QuLiS) ○松原世明, 相田美砂子

近年、コンピュータの計算能力が著しく向上し、高いレベルの *ab initio* 分子軌道法によって分子の計算が行えるようになった。しかしながら、原子の数が増加するとそれにともなって計算に必要な基底関数の数も増加するので、計算時間はその数乗で増加する。そのため、高い精度で分子の計算を行う場合、計算できる原子の数に限界が生じ、嵩高い置換基をもった実在分子をそのまま計算することは不可能になる。そこで、大規模分子を高い精度で計算できる様々な計算手法の開発がこの数年活発に行われてきた。

その一つが、米国エモリー大学の諸熊教授のグループによって開発された ONIOM (our own *n*-layered integrated molecular orbital and molecular mechanics) 法である。¹⁻⁵⁾ この方法では分子の重要部分を中心部分とし、中心部分から外側へ向かって何層かに分子を分割する。そして、例えば 2 層に分割した場合、中心部分は、高いレベルの分子軌道(MO)法、外側は、低いレベルの分子軌道(MO)法あるいは分子力学(MM)法で分子全体を計算する。分子のそれぞれの部分を適切なレベルで計算し、重要でない部分は低いレベルで計算するため、計算時間を短縮することができしかも計算精度は落ちない。このようにして ONIOM 法は、これまで不可能だった嵩高い置換基をもった有機分子や錯体などの実在分子や実在反応系の高いレベルでの計算を可能にした。⁶⁻⁹⁾

しかしながら、ONIOM 法が開発されてからおよそ 10 年が経過し、その間計算化学分野の興味は生体系などより大規模な分子に移ってきた。これまでの計算手法では、そのような大規模分子を計算するのに新たな限界が生じ、大規模生体分子を量子化学的に計算するための手法開発がさらに必要になってきた。そこで我々は、分子軌道法と分子力学法の複合的な近似法である ONIOM 法にさらに新たな方法論を組み合わせた計算プログラムが必要であると考え開発を進めている。

ONIOM 法はすでに世界で最も利用されている Gaussian プログラムに実装されている。我々はそれとは独立に、新規プログラム開発の第一段階として独自に汎用量子化学計算プログラム GAMESS に ONIOM 法を組み入れ、大規模酵素反応へのテスト計算を行っている。GAMESS に組み込んだ ONIOM 法により、リゾチームおよびその活性部位に結合したキトビオースの構造の最適化を行った(図 1)。キトビオースは分子軌道法により AM1 レベルで、リゾチームは分子力学法により MM3 レベルで計算を行った。分子全体を MM3 レベルで構造最適化した後、リゾチームの構造は固定してキトビオースの構造を ONIOM 法により蛋白質からの効果を考慮して最適化した。図 1 に、構造最適化後のキトビオースとリゾチームの結合の様子を示す。キトビオースが単独の場合(B)と比較して、リゾチームの活性部位と相互作用したキトビオース(A)

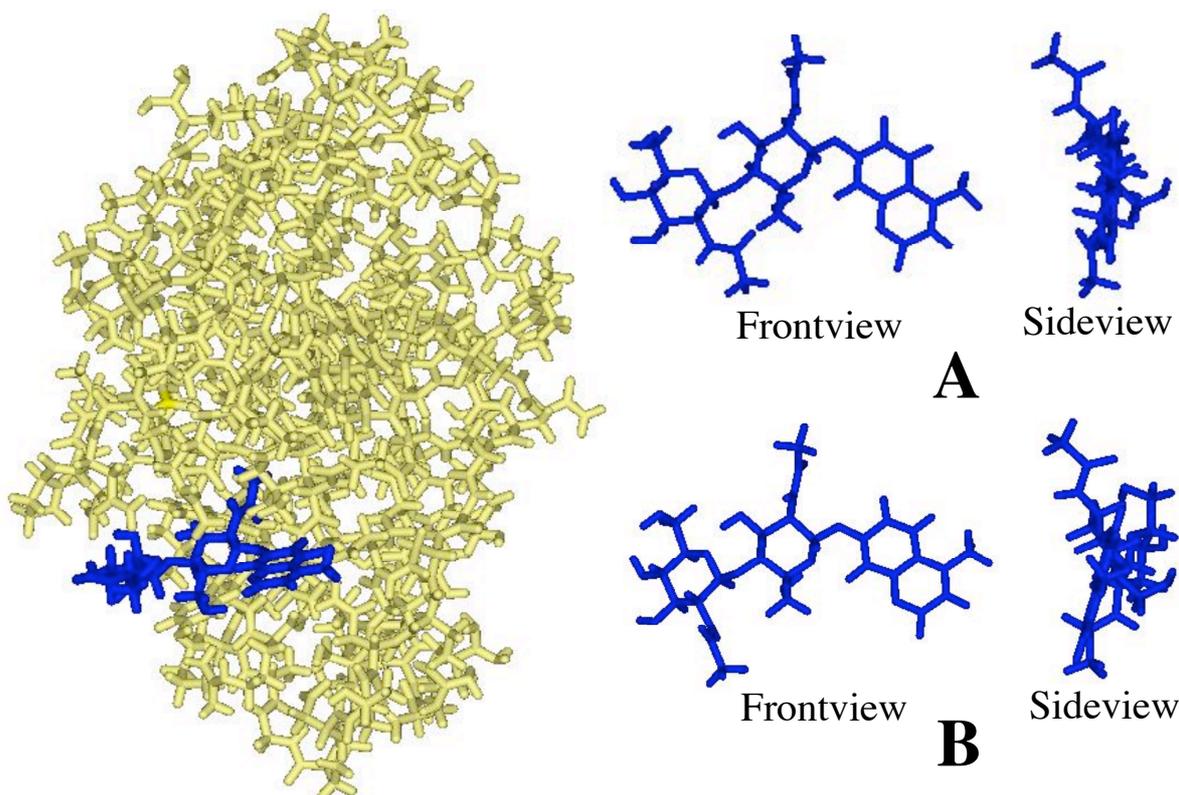


図1. GAMESS に組み込んだ ONIOM法により最適化されたリゾチームおよびその活性部位に結合したキトピオースの構造. A:リゾチームに結合しているキトピオースの構造の拡大図. B:別途最適化されたキトピオースが単独の場合の構造.

はかなりコンパクトな構造になっていることが Sideview から分かる。また、エネルギー的には、9 kcal/mol ほど不安定化している。我々は、さらに活性部位での糖の分解反応の反応機構の解明を、ONIOM 法により進めている。また、創薬を目的とした蛋白質複合体、酵素やウイルスといった生体分子のシミュレーションを行うために ONIOM 法への新たな方法論の導入を進めている。今回は、計算プログラムの開発の途中経過と大規模酵素反応へのテスト計算を報告する。

【参考文献】

- 1) T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *Int. J. Quantum Chem.*, **60**, 1101-1109 (1996).
- 2) T. Matsubara, F. Maseras, N. Koga, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, **100**, 2573-2580 (1996).
- 3) M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, **100**, 19357-19363 (1996).
- 4) (a) 松原世明, *CICSJ Bulletin*, **17**, 9-12 (1999). (b) 松原世明, *JCPE Journal*, **11**, 139-148 (1999).
- 5) 松原世明, 改訂5版 実験化学講座 12巻 計算化学, pp75-81 (2004).
- 6) K. Nozaki, N. Sato, Y. Tonomura, M. Yasutomi, H. Takaya, T. Hiyama, T. Matsubara, and N. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12779-12795 (1997).
- 7) R. Sahnoun, T. Matsubara, and T. Yamabe, *Organometallics*, **19**, 5661-5670 (2000).
- 8) K. Nozaki, H. Komaki, Y. Kawashima, T. Hiyama, and T. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 534-544 (2001).
- 9) 松原世明, 文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクト, 分子・物質総合設計支援・解析支援プログラム, 平成15年度支援実施報告書, pp102-104.