

2P32

QM/MM-ER 法によるタンパク質中の補酵素の還元反応に伴う

自由エネルギー変化の計算

(阪大院基礎工) 高橋英明、大野 創、古川信一、岸 亮平、中野雅由

takahasi@cheng.es.osaka-u.ac.jp

1. はじめに タンパク質や溶液系などの凝縮系は、その構造が熱運動によって揺らぐので凝縮系の化学過程を記述するには、量子化学のみならず統計力学の方法論を駆使してその過程に伴う自由エネルギー変化を計算することが本質的に重要である。我々は、最近、実空間グリッドを基底とするQM/MM法と新しい溶液の理論(エネルギー表示の理論[1])を組み合わせることによって、自由エネルギー変化を効率良く且つ正確に計算する方法(QM/MM-ER法)を開発した[2]。エネルギー表示の理論は、通常の溶液論とは異なり、相互作用点の概念を必要としないので、量子化学的な方法との融合が容易であり、波動関数の空間的な広がりや揺らぎを考慮出来るという利点を持つ。

Cholesterol oxidase (1B4V)は、補酵素 FAD (Flavin Adenine Dinucleotide) を内包する酵素であり、生体内で電子伝達に関わるタンパク質として重要な働きをしている。本研究では、タンパク質の機能を解明することを目的として、タンパク質及び水溶液中の補酵素 FAD の 1 電子還元に伴う自由エネルギー変化を QM/MM-ER 法によって計算する。

2. 理論と計算方法 エネルギー表示の理論では、溶質-溶媒間の相互作用エネルギーの分布関数を基本変数として溶質の溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ を記述する。溶質-溶媒間の相互作用エネルギーを ε とすると、 $\Delta\mu$ は正確に、

$$\Delta\mu = -k_B T \int d\varepsilon \left[(\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon)) + \beta \omega(\varepsilon) \rho(\varepsilon) - \beta \left(\int_0^1 d\lambda \omega(\varepsilon; \lambda) \right) (\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon)) \right]$$

と表せる。ここで、 $\rho(\varepsilon)$ 、 $\rho_0(\varepsilon)$ はそれぞれ溶液系、参照系のエネルギー分布関数で、 β は $k_B T$ の逆数である。溶質-溶媒間の平均力ポテンシャルの間接項 $\omega(\varepsilon)$ のカップリングパラメータ λ に関する積分には、PY および HNC 近似を用いる。本研究では、余剰電子が、タンパク質にバインドされた FAD に付加する反応の自由エネルギー変化を計算するために、余剰電子を溶質とみなし、それ以外の全ての分子を溶媒とみなす方法を採用した。FAD の活性部位であるイソアロキサジン環の電子状態を、BLYP を交換相関汎関数とする DFT によって計算し、それ以外の部分を Charmm22 を力場とする古典分子動力学シミュレーションによって記述した。

3. 結果と考察 今回の方法によれば、水溶液中のイソアロキサジン環の還元自由エネルギー変化 $\Delta\mu(\text{wat})$ は、 -80.1 kcal/mol と計算された。これは、活性部位全体を溶質とみなす通常の方法によって計算された値 $\Delta\mu(\text{wat}) = -81.7$ kcal/mol と良く一致するので、電子 1 個を溶質とする計算方法の有効性が確かめられた。また、イソアロキサジン環がタンパク質中に存在する時の還元自由エネルギー変化 $\Delta\mu(\text{pro})$ は、 -163.1 kcal/mol と計算された。水溶液及びタンパク質中のイソアロキサジン環の双極子モーメントは、それぞれ 12.3 及び 13.2 Debye であり、これは気相中の値 (= 8.0 Debye) と比較して著しく大きい。タンパク質の作る電場が基質から FAD への電荷移動を促進していることが示唆された。

1. N. Matubayasi and M. Nakahara, J. Chem. Phys. **113**, 6070 (2000).
2. H. Takahashi, N. Matubayasi et al, J. Chem. Phys. **121**, 3989 (2004).