

ONIOM 分子動力学法のシチジンデアミナーゼによる 脱アミノ化反応への応用

(広島大院理, 広島大 QuLiS) ○松原世明, 相田美砂子

matsu05@hiroshima-u.ac.jp

大規模分子の量子化学計算につきまとう計算時間の制約という問題を解決するために、量子力学(QM)的手法と分子力学(MM)法を統合した種々の QM/MM 法が開発され、計算化学のさまざまな分野に応用されつつある。その中でも ONIOM 法は、QM と MM 領域の定義が簡潔で容易に環境の効果をとり込むことができるため、幅広く使われている。近年は、未解明な現象が多い生体分子が格好のターゲットになっている。しかし、酵素のような生体分子では、分子全体の熱運動がその機能と大きく関わっていることが多い。そこで、熱運動を考慮できる ONIOM 法と分子動力学(MD)法を統合した ONIOM-MD 法¹⁾を開発し、酵素反応への応用を行っている。これまで、抗癌剤の体内での活性化に重要な役割を果たすシチジンデアミナーゼやシトシンデアミナーゼに注目し、近隣アミノ酸残基の熱運動が活性サイトにトラップされた基質に及ぼす影響について解析を行ってきた。今回は、シチジンデアミナーゼの脱アミノ化反応の ONIOM-MD 法によるシミュレーションについて発表する。

計算は、ONIOM-MD 法を組み込んだ HONDO プログラムを用いて行った。ONIOM 法は、QM 部分と MM 部分に2分割する 2-layered ONIOM を用いた。QM 部分には、基質はシトシン、活性サイトは触媒作用において重要な役割を果たしていることが *ab initio* 分子軌道法の解析により明らかとなった²⁾、Glu104 と Zn 錯体部分を含めた。基質のリボース置換基、酵素のその他の部分と周囲の水溶媒は MM 部分とした。ONIOM-MD 計算は、{HF:AMBER99+TIP3P} レベルで温度一定で行った。原子核の座標の時間発展は、ONIOM グラジエントを用い、ニュートンの運動方程式を解いて行った。

シチジンの脱アミノ化反応は四面体中間体の生成の前後で二分割され、後半部分に律速過程が含まれると考えられている。今回は、反応の後半部分に焦点を当て、シミュレーションを行った。四面体中間体の最適化構造の活性サイト部分を Fig. 1 に示す。この四面体中間体の H25 が Glu104 にプロトンとして引き抜かれた後 N22 に運ばれ、NH₃ およびウリジンが生成する。298.15 K での ONIOM-MD シミュレーションの結果を Fig. 2 に示す。-NH₂ 基が C6-N22 を軸に回転することで、H25 が Glu104 に移動することが分かる。298.15 K では反応はこれ以上進行しないが、温度を上昇させるとそれ以降の反応も進行する。高温でのシミュレーションの結果により、最後の NH₃ 放出過程が律速であることが分かった。また、近隣アミノ酸残基は、基質の構造やエネルギーに影響を与えるだけでなく、反応を促進させるよう素過程にも影響を及ぼしていることが分かった。詳細は、当日発表する。

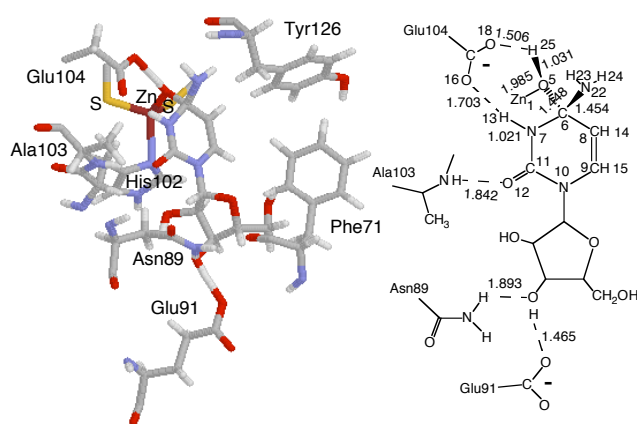


Fig. 1. 水溶液中で基質と結合したシチジンデアミナーゼの最適化構造(Å). 活性サイトのみ表示.

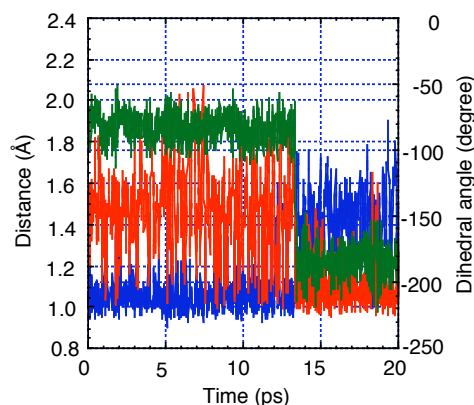


Fig. 2. 298.15 K での ONIOM-MD シミュレーションにおける水素結合 O5-H25---O18 の距離および二面角 \angle H24-N22-C6-O5 の変化. blue: $d(\text{O5-H25})$, red: $d(\text{H25-O18})$, green: \angle H24-N22-C6-O5.

【参考文献】

- (1) T. Matsubara, M. Dupuis, M. Aida, *Chem. Phys. Lett.*, **437**, 138-142 (2007).
- (2) T. Matsubara, M. Ishikura, M. Aida, *J. Chem. Inf. Model.*, **46**, 1276-1285 (2006).