

3D4b

酵素反応の詳細な理解に向けて：QM/MM + 全電子計算によるタンパク質環境の解析

産業技術総合研究所 計算科学研究部門 石田豊和

toyokazu.ishida@aist.go.jp

目的

近年の理論計算手法の飛躍的な発展に伴い、QM/MM 流のタンパク質環境をリアルに扱った計算手法が広く普及することとなり、酵素に代表されるタンパク質内での化学反応過程の計算例が数多く報告されるようになってきた。酵素反応に関する基本的な概念として「遷移状態の相対的な安定化」が挙げられるが、理論化学の対象としてみた場合に興味を引く点は、「タンパク質環境の何が反応遷移状態を安定化するのか？」と言う事である。これまで我々は Chorismate Mutase というシンプルな酵素反応系を取り上げて、(1) *ab initio* QM/MM レベルの反応経路計算と自由エネルギー変化の見積り、(2) 全系量子計算によるタンパク質内での相互作用エネルギー解析、という一連の系統的な理論解析を試みて来た。特に、天然型酵素の反応とともに変異型酵素の反応プロファイルを比較する事で、「遷移状態において基質の反応部位に誘起される部分電荷をタンパク質環境が安定化する事が重要な触媒要因」という、いわゆる反応中心の静電相互作用の重要性を裏付ける結果を提示して来た。¹ 本発表ではこの解析を更に押し進めて、反応の進行にともなうタンパク質-基質間の相互作用の詳細を全系量子計算から（電子相関も考慮して）調べた。構造解析の実験から反応機構を予測する場合、実際の基質ではなく遷移状態アナログとの構造を詳細に解析して、反応機構を議論する事がごく一般的に行なわれる。そこで今回、反応する基質と遷移状態アナログ複合体の2者の計算を実行することによって両者の電子論的な違いを比較して、実際の反応過程におけるタンパク質の触媒作用の理解を目指した。

手法、結果等

Chorismate Mutase に関しては数種類の構造が発表されているが、本研究ではすべて *Bacillus subtilis* の X 線構造をもとにモデルを作成して議論した。構造精密化、反応経路計算等時間のかかるステップはすべて QM/MM レベルの計算で実行し、全電子状態計算解析はフラグメント法ベースで行なった。また電子相関の取り込みは多階層モデルを用いた以前の報告とは異なり、システム全体を MP2 レベルで計算した。

計算結果を見ると、遷移状態アナログと基質の遷移状態とではタンパク質間の分極の度合いが大きく異なり、反応の遷移状態でタンパク質と基質両者が大きく分極し、結果として得られる静電相互作用により反応の遷移状態が大きく安定化する事が認められた。基質と接する位置にある残基に関しては電子相関の効果も重要であるが、この程度は基質と遷移状態アナログ両者でほぼ等しく、状態間の差をとるとほぼ打ち消し合うので、触媒過程において重要なのは静電相互作用による遷移状態の安定化であることが再確認された。

¹ (1) Ishida, T.; Fedorov, D. G.; Kitaura, K. *J. Phys. Chem. (B)* **2006**, *110*, 1457-1463. (2) Ishida, T.; submitted for publication.