

ハイブリッド分子シミュレーションで探る酵素活性の分子機構

(京大院理) 林 重彦

生体分子の機能においては、生体分子の作る触媒場の中で活性化される化学反応、すなわち酵素化学反応が重要な役割を果たす。そのような酵素活性の分子機構を分子シミュレーションにより探るために、近年、広く用いられ成功を収めている手法が、quantum mechanical/molecular mechanical (QM/MM) 法である。この方法は、分子軌道法や密度汎関数法などの量子化学的 (QM) 手法と、生体分子の分子シミュレーションで通常用いられている分子力場に基づく分子力学的 (MM) 手法をハイブリッドするものであり、化学反応に関わる領域を QM 法で取り扱う際に、そのまわりのタンパク質環境の影響を MM 法に基づき記述することにより、酵素反応活性に関わる触媒場を非常に効率良く考慮することを可能にする。本発表では、分子モータータンパク質である F_1 -ATPase の ATP 加水分解反応の触媒活性機構に関する研究 [1] を紹介すると共に、酵素反応におけるタンパク質構造揺らぎの解析を可能にする新規の QM/MM 法である QM/MM-RWFE-SCF 法の開発及び α -アミラーゼへの適用 [2,3] について述べる。

F_1 -ATPase の ATP 加水分解反応の触媒活性機構： F_1 -ATP 分子モーターのエネルギー源である ATP 加水分解反応の反応機構を QM/MM 法を用いて解析した [1]。反応の遷移状態は、従来考えられている γ リン酸の 5 配位構造ではなく、近傍の水分子を通るプロトン移動であることが示された。また、反応の触媒活性は、遷移状態に先立って解離した反応性の高いメタリン酸によりプロトン移動が活性化される連鎖的活性化機構によりもたらされることを明らかにした。さらに、この反応モデルに対する検証実験のデザインを行い、それに基づく一分子観察実験により、理論的に予測された反応機構が実証された。

QM/MM-RWFE-SCF 法の開発及び α -アミラーゼへの適用： 上記のような QM/MM 法の成功の一方で、その限界も明らかになってきた。最も大きな困難は、生体分子の熱揺らぎを考慮するための十分な統計サンプルが取れないことである。この問題を解決するために、我々は、新規な QM/MM 自由エネルギー法 (QM/MM-RWFE-SCF 法) を開発し、 α -アミラーゼのグリコシド結合の加水分解反応に適用した [2,3]。その結果、酵素反応遷移状態生成に、サブマイクロ秒にわたる活性部位周辺ループの大きなタンパク質構造変化が伴っており、さらにそのタンパク質の柔らかな構造変化が酵素の触媒活性に大きく寄与していることを明らかにした。

[1] Hayashi et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 8447-8454 (2012). [2] Kosugi and Hayashi, *J. Chem. Theory Comput.*, **8**, 322-334 (2012). [3] Kosugi and Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 7045-7055 (2012).

プロフィール



林 重彦 京都大学大学院理学研究科化学専攻 准教授

長野県上田市出身。京都大学大学院理学研究科博士課程修了。名古屋大学、イリノイ大学、京都大学での博士研究員を経て現職。