

リパーゼ酵素とキラル有機化合物複合体の 分子動力学シミュレーション

直島好伸¹、森 義裕¹、木村崇知²、亀沢 誠²

¹岡山理科大学総合情報学部コンピュータシミュレーション学科

(〒700 0005 岡山県岡山市理大町 1 1)

²甲南化工株式会社

(〒569 0066) 大阪府高槻市中川町 5 21)

【緒言】

酵素リパーゼという生体分子は、触媒反応の基質が互いに鏡像の関係にあるキラルな分子の場合には、そのどちらか一方と選択的に反応する。¹⁾本研究は、なぜ酵素がキラル分子の片方のみと選択的に反応するのかを解明する糸口を見出すために、まず、酵素とキラル分子の相互作用シミュレーションと、その結果得られる複合体のコンホメーション計算を検討したものである。

【方法と結果】

まず、PDB からダウンロードした酵素、*Pseudomonas cepacia* Lipase (PCL)、のX線結晶構造 (1hqd) を生命分子解析ソフト Glide によって最適化した。一方、キラルエステル分子はコンピュータ上で構築した後、分子力学計算、アニーリング法を組み合わせた分子動力学計算、および Hartree-Fock 6-31G** の量子化学計算で極小化構造を算出した。ついで、PCL の Ser 87 残基を含む反応ポケット内にキラル分子 1-7 を配置した後、フレキシブルドッキング計算を行った。さらに、引き続いて行ったモンテカルロ計算から得られたコンホメーションのうち、実際の触媒反応の遷移状態により近いと思われる複合体を選択した。最後に、その複合体に対し、時間分解能 1.5 fs、全シミュレーション時間 100 ps として分子動力学計算を行い、5ps ごとの時間変化に伴う、キラルエステルのカルボニル炭素と PCL の活性中心の Ser87 OH 酸素の C-O 原子間距離の変化を追跡した。(Fig. 1)

その結果、何れの基質においても実際の合成実験で選択的に変換される(*R*) エステルの C-O 原子間距離の方が、相当する(*S*) エステルの距離よりも短い傾向にあることが判明した。この酵素-基質複合体の C-O 原子間距離の違いは、酵素タンパクのエナント選択性発現の“はじまり”を示しているのではないかと考えている。^{2, 3)}

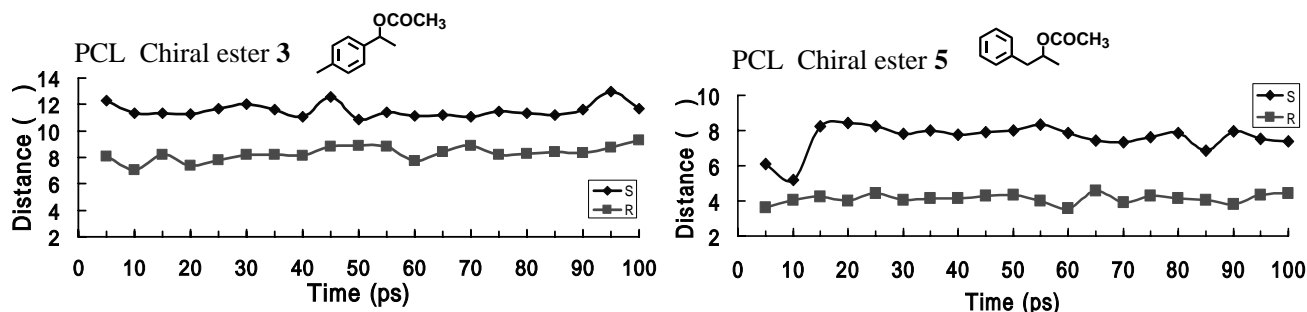


Fig. 1 C-O Distances in the complexes of PCL with chiral esters during MD simulations.

参考文献

- 1) Y. Naoshima et al., *Recent Res. Devel. Org. & Bioorg. Chem.*, **4**, 1 - 16 (2001).
- 2) Y. Naoshima, Y. Mori, T. Kimura, M. Kamezawa, H. Tachibana, and T. Ohtani, *2003 Proceedings of Chem-Bio Infomatics Society*, Tokyo, 2003, p. 115.
- 3) Y. Naoshima and Y. Mori, *2004 Proceedings of Frontiers in Bioinformatics*, Kyoto, 2004, pp. 64 - 65.