

酵素反応のエナント選択性向上のための分子場解析

(京大工¹・京大 ESICB²・京大福井センター³) ○右京 陸¹・佐藤 啓文^{1,2,3}・東 雅大^{1,2}
Comparative Molecular Field Analysis for Improving the Enantioselectivity of an Enzymatic Reaction (¹*Faculty of Engineering, Kyoto University*, ²*ESICB, Kyoto University*, ³*Fukui Institute for Fundamental Chemistry, Kyoto University*) ○Riku Ukyo,¹ Hirofumi Sato,^{1,2,3} Masahiro Higashi^{1,2}

Candida antarctica lipase B (CALB) is a widely used biocatalytic enzyme that catalyzes the esterification of secondary alcohols enantioselectively. If this reaction is used for kinetic optical resolution, racemic substrates can be separated into pure enantiomers based on the difference in reaction rates. In enzymatic reactions, the enantioselectivity depends on the three-dimensional structure of the substrate because the reaction rate varies greatly depending on the three-dimensional structure of the substrate. If the correlation between the 3D structure of the substrate and the enantioselectivity can be quantified, it will be possible to design substrates that improve the enantioselectivity. However, to the best of our knowledge, no such quantification has been successfully achieved.

The purpose of this study is to identify the structures of key intermediates in the esterification of secondary alcohols by CALB using molecular dynamics (MD) simulations and quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) methods, and to extract important structural information that will improve the selectivity by determining the correlation between their 3D structures and enantioselectivity. To quantify the correlation between the 3D structure and enantioselectivity, we use the comparative molecular field analysis (CoMFA) method, which has been successfully applied to similar studies on metal catalysis¹⁾.

Keywords : *Comparative Molecular Field Analysis; MD Simulation; QM/MM Method; Enzymatic Reaction*

Candida antarctica lipase B (CALB) は生体触媒として広く利用されている酵素であり、第二級アルコールのエステル化反応をエナント選択的に触媒する。この反応を速度論的光学分割に用いれば、反応速度の差に基づいてラセミ体の基質を純粋なエナントマーに分離できる。酵素反応では基質の3次元構造によって反応速度が大きく変化するため、エナント選択性は基質の3次元構造に依存している。基質の3次元構造とエナント選択性の相関を定量化できればエナント選択性を向上させる基質の設計が可能となるが、我々が知る限りそのような定量化に成功した例は無い。

本研究では、CALB による第二級アルコールのエステル化反応における鍵中間体の構造を分子動力学 (MD) シミュレーションおよび量子力学/分子力学 (QM/MM) 法によって特定し、その3次元構造とエナント選択性の相関関係を求めて選択性向上に繋がる重要構造情報を抽出することを目的とする。3次元構造とエナント選択性の相関を定量化するにあたっては、金属触媒反応における同様の研究で成果が得られている分子場解析¹⁾を用いる。

1) S. Yamaguchi, M. Sodeoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, 92, 1701.