

2P090

ヘムポルフィリン環の違いによるヘムの電子構造への影響

(阪大蛋白研) ○鷹野優・中村春木

【序】 ヘムは鉄イオンとポルフィリンからなる補因子であり、電子伝達、物質運搬、生化学反応の触媒、シグナル伝達と、非常に広範な生命現象にかかわっている。「なぜヘムがこれほどまでに多様な機能を発現し、広範に用いられているのか」といったヘムの多様性の起源を明らかにすることを目指して、ヘムa、ヘムb、ヘムoといった様々なヘムのモデルを作成し、密度汎関数法による電子状態計算の手法の検討を行い、ヘムのポルフィリン環（特にポルフィリン環の平面性からの歪み、ヘムポルフィリン環の置換基など）がヘムの電子構造（電荷変化および酸化還元ポテンシャル）にどのような影響を与えるかを調べた[1][2]。

【計算方法】 本研究で用いたヘムのモデルは、シトクロムc酸化酵素(CcO)のヘムaのX線結晶構造解析のデータ(PDB ID: 1v54)をもとに構築した。周りのメチル基、ビニル基、ファルネシルエチル基は水素に、axial位に配位するHisはイミダゾールに置換した(図)。X線結晶構造解析データをそのまま使ったものをCcO heme a model、構造最適化したものをheme a model、heme a modelのホルミル基を水素に置き換えたものをheme o model、heme o modelのヒドロキシエチル基を水素に置き換えたものをheme b modelとした。

これらのモデルに対して、基底関数として鉄イオンにはTatewaki-Huzinagaの533(21)/53(21)/(41)にHayのdのdiffuse関数を加えたものを、炭素、窒素、酸素には6-31G(d)を、水素には6-31Gを用いて、密度汎関数法(B3LYP法、PW91法)による構造最適化および電子状態計算を行い、ヘムのポルフィリン環（特にポルフィリン環の平面性からの歪み、ヘムポルフィリン環の置換基など）がヘムの電子構造（電荷変化および酸化還元ポテンシャル）にどのような影響を与えるかを調べた。溶媒効果に関してはPCM(比誘電率4.0)を用いて計算した。全ての計算にはGaussian03を使用した。

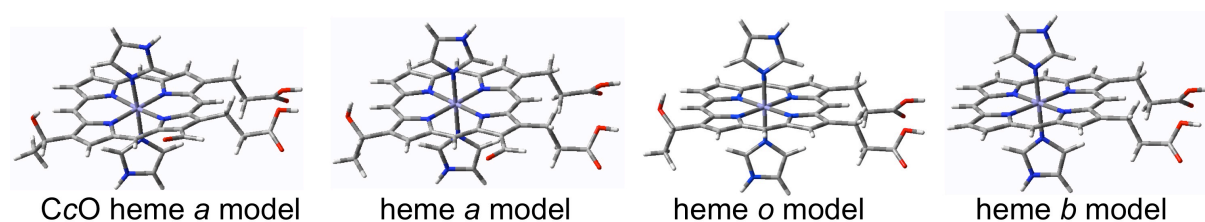


図1. ヘムのモデル

【結果・考察】 計算により得られた様々なヘムのモデルに対するプロピオン酸基の電荷変化と酸化還元ポテンシャルを表1に示す。実験により得られたシトクロムc酸化酵素のヘムaの酸化還元電位(+0.43 V (*P. denitrificans* CcO) [3], +0.47 V (rat liver mitochondrial CcO) [4–6])と比較したところ、PW91法(+0.41 V (CcO heme a model))はよい一致を示した。また、PW91法、B3LYP法の両方とも、ヘリックスバンドル中のヘムに対して実験で観測されたヘムa、ヘムb、ヘムoの酸化還元電位の差($\Delta\Delta E_0(\text{ヘム}b-\text{ヘム}a) = 0.12 \text{ V}$, $\Delta\Delta E_0(\text{ヘム}o-\text{ヘム}a) = 0.18 \text{ V}$ [7])を再現した。

周辺部位の電荷変化に関してはポルフィリン環構造の歪みやヒスチジンの回転、ヘムポルフィリン環の置換基はほとんど影響を与えないことが明らかとなった。一方、酸化還元電位については、ヘムのポルフィリン環構造の歪みにより酸化型の不安定化を誘起したり、電子吸引性の置換基により還元型を安定化することで電位は上昇することが明らかとなった。

表1. ヘムのモデルに対するプロピオン酸基の電荷変化と酸化還元ポテンシャル

Method	Model	$\Delta q(6\text{-propionyl-O})$	ΔE_0 (eV)
PW91	heme a	0.007	-0.14
	CcO heme a	0.020	+0.41
	heme b	0.010	-0.29
	heme o	0.009	-0.32
B3LYP	heme a	0.004	-0.24
	CcO heme a	0.004	0.19
	heme b	0.009	-0.41
	heme o	0.009	-0.43

【参考文献】

1. Y. Takano and H. Nakamura, *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *109*, 3581.
2. Y. Takano and H. Nakamura, *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 954.
3. R. W. Hellwig et al. *Biochemistry* **1999**, *38*, 1685.
4. D. F. Wilson et al. *Arch. Biochem. Biophys.* **1972**, *151*, 180.
5. D. F. Wilson et al. *Biochim. Biophys. Acta* **1972**, *256*, 277.
6. P. L. Dutton *Biochim. Biophys. Acta* **1971**, *226*, 63.
7. J. M. Shifman et al. *Biochemistry* **1998**, *37*, 16815.