

QM/MM 計算を用いたヘモシアニンと酸素の結合機構に関する研究

(マックスプランク石炭研究所) 齋藤 徹, Walter Thiel

O₂ binding mechanism in Hemocyanin: A QM/MM study

(Max-Planck-Institut für Kohlenforschung) Toru Saito, Walter Thiel

【序】ヘモシアニンは酸素運搬酵素であり、分子状酸素と可逆的に結合・乖離を行う。活性部位には2つの銅イオンを有し、それぞれ3つのヒスチジンが配位している [1]。酸素分子との結合に関しては、Solomon らがアンモニア配位子モデルによる量子化学計算から反応機構を次のように予測している。まず3重項酸素分子がデオキシ型の2つの銅(I)イオンからの2電子移動が同時に起こることにより結合し、項間交差によって1重項のオキシ型が生成する。また、酸素分子との結合が反応障壁を経ずに進行すると指摘している [2]。しかしながら、k-edge XAS による実験では人工錯体と同様に活性化エンタルピーが観測されており、1:1 Cu/O₂ 付加が律速段階であると報告されている [3]。この結果は2電子移動が逐次的に起こることを示唆している。本研究では酸素分子が結合する過程を、より現実的な QM/MM モデルを構築して検討した。2電子移動が同時あるいは逐次的に起こるのかを明らかにすることを主な目的とした。

【計算】初期構造にはオキシ型の X 線結晶構造 (PDB code: 1OXY, resolution 2.4 Å) を用いた。QM/MM モデルは MODELLER (ver 9.11), CHARMM プログラムによって構築した (Figure 1 参照)。QM 領域は Cu₂O₂ 及び配位しているイミダゾールとした。QM 計算には非制限型密度汎関数理論を用い、Hartree-Fock 交換項の異なる汎関数, BLYP (0%), B3LYP (20%), BH&HLYP (50%), CAM-B3LYP (19%-65%) を検討し、基底関数は TZVP とした。QM 計算には Gaussian 09, MM 計算には DL_POLY プログラム (CHARMM22 力場) をあてた。構造最適化は DL-FIND で行い、3重項-1重項間の minimum energy crossing points (MECPs) は Harvey による方法 [4] で求めた。以上の QM/MM 計算には開発版の ChemShell プログラム (ver. 3.5) を用いた [5]。

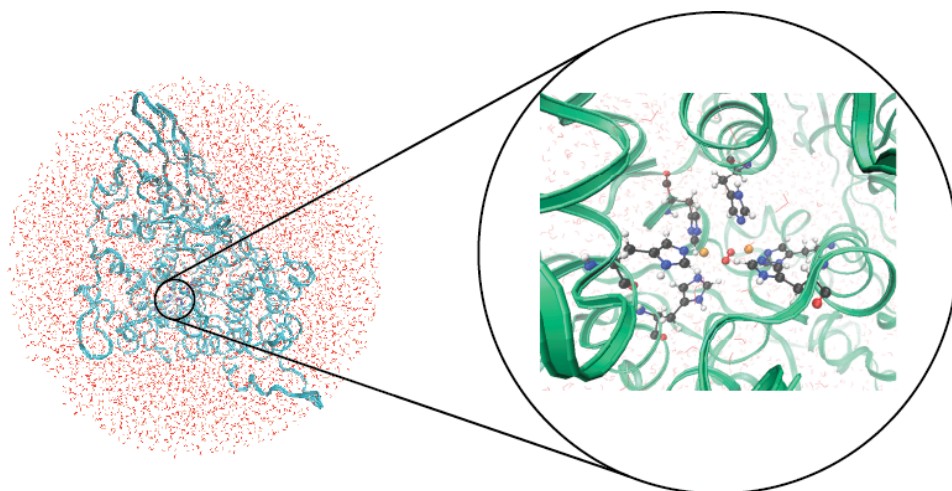


Figure 1. QM/MM モデル (左) と活性部位 (右)

【結果・考察】 まず、デオキシ型に関して QM モデルではうまく最適化構造が求まらないのに対し、QM/MM 計算では使用した汎関数に依らず X 線結晶構造に非常に近い平衡構造が得られた。次にオキシ型について、UBLYP 計算では最安定構造としてオキシ型が得られなかったことから hybrid 汎関数による計算が必要であると言える。実際、他の汎関数による計算ではオキシ型が最安定構造であった。酸素との可逆的な結合の反応機構に関して、UB3LYP 及び UCAM-B3LYP は Cu-O 結合を過大評価してしまい、乖離が記述できない。また、遷移状態や中間体を経ずに自発的に結合が進行するという結果が得られた。一方、UBH&HLYP を用いた計算は可逆的な結合・乖離を正しく再現できた。また得られた活性化障壁から、実験と同様に 1:1 Cu/O₂ 付加が律速段階であるという結果も得られた。計算結果の詳細は当日報告する。

【参考文献】

- [1] E. I. Solomon et al. Faraday Discuss., 148, 11 (2011).
- [2] M. Metz, E. I. Solomon, Angew. Chem. Int. Ed., 40, 4570 (2001).
- [3] S. Hirota et al. J. Biol. Chem. 283, 31941 (2008).
- [4] J. N. Harvey et al. Coord. Chem. Rev. 238-239, 347 (2003).
- [5] Chemshell, a Computational Chemistry Shell; Science&Technology Facilities Council: Swindon, UK; www.chemshell.org