

4P033

メタロチオネインの酸化還元電位に関する理論的研究

(理研 AICS) ○松井 亨, 中嶋 隆人

A theoretical study on redox potential of metallothionein

(RIKEN, AICS) ○Toru Matsui, Takahito Nakajima

【序】 金属原子から成るクラスターは単電子素子, 触媒, バイオセンサー等化学の根幹を成す分野で様々な形で発見されている. 生体分子内においても, 金属クラスターがもたらす化学的な意義は大きく, 光合成活性中心や電子伝達物質等の化学的な知見は分野への応用が期待され非常に重要である.

様々な金属イオンをクラスターとして取り込むことができるタンパク質として, メタロチオネインが知られている. メタロチオネインは細胞中の金属イオン濃度の恒常性を維持するだけでなく, 活性酸素種等のラジカルを消去させるための電子伝達物質としての役割も持っている. また, メタロチオネインは金属クラスターと 60 残基程度のアミノ酸から成る小さいタンパク質であり, 様々な構造を取ることができる. 例えば, Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} などの金属イオンを 3 つ取り込む α -ドメインと 4 つ取り込む β ドメインに分けられる[1]. 一方で, Cu^+ , Ag^+ などの 1 価の金属イオンを取り込む場合は, 金属 7 量体を一つのドメインに取り込むような形を取っている[2].

本研究では, メタロチオネインと金属イオンとの結合能と電子伝達のしやすさに関する金属種依存性を計算により明らかにすることを目的とする. 特に, 電子伝達に関係する物性値として酸化還元電位に着目して, イオンによる違いを明らかにする.

【計算手法】 酸化還元電位は通常 Nernst の式に基づいて, 以下のよう書ける.

$$E_{\text{redox}} = \frac{G_{\text{ox}} - G_{\text{red}}}{nF} - E_{\text{SHE}}$$

ここで, G_{ox} , G_{red} はそれぞれ酸化, 還元状態での最適化構造における Gibbs の自由エネルギー, n は酸化還元反応に用いられる電子数で今回は一電子酸化を扱うため $n=1$ で考える. また, F はファラデー定数, E_{SHE} は標準水素電極 (SHE)ポテンシャルである. 通常, 酸化還元電位を量子化学計算で算出するには, 溶媒和モデル等を利用して, 調和近似等を取り込んで自由エネルギーを近似的に計算する. 一方で, 密度汎関数法を用いた金属錯体の電位計算においては (1)電位の零点となる SHE ポテンシャルの扱い, (2)溶媒和モデルによる大きい価数を持つ錯体の溶媒和エネルギーの算出が難しい, などの困難を伴っていた. そこで我々はこれまでの研究 [3]で, 特に(2)の問題に対してカウンターイオンを擬似的に置き, その溶媒和エネルギーを Generalized-Born の式を基に補正し, 次式のような手法を提案した.

$$E_{\text{redox}} = E_{\text{AIP}} - \left\{ \frac{q^2}{2ar} \left(1 - \frac{1}{\epsilon_r} \right) \text{erf}(\mu r |q|) - \frac{(q-1)^2}{2ar} \left(1 - \frac{1}{\epsilon_r} \right) \text{erf}(\mu r |q-1|) + E_{\text{SHE}} \right\}$$

ここで、 E_{AIP} は構造最適化込みで考えたイオン化ポテンシャル(単位は eV)、 q は酸化状態の錯体の電荷、 ϵ_r は測定に用いられた溶媒の誘電率を表す。 r は溶媒和モデルにおいて、最初に生成する空洞を球とみなしたときの半径である。また a , μ は擬似的に置いたカウンターイオンの半径に対応したパラメータである。本研究ではこれらのパラメータをテスト分子によりフィッティングして求めることとする。溶媒和理論として、Onsager の誘電体モデルを利用し、プログラムパッケージは NTChem を利用している。本研究では、Cd クラスタを持つメタロチオネイン(PDBID: 2MJG, 2MJO)に注目し、 α -ドメイン(348 原子) β -ドメイン(370 原子)に分けてそれぞれにおいて酸化還元電位を算出することとする。

【結果】フィッティングの結果、今回行う B3LYP/Sapporo-DK3-TZP+DZVP レベルの計算においては、テストの 39 分子における平均誤差は 0.16 V となった。

還元状態における Cd クラスタ、 α -ドメイン、 β -ドメインの構造最適化の結果、図に示すような形となった。酸化還元反応で、金属クラスタ部分と結合するシステインのみが動くとして構造最適化を行った結果、算出された還元電位は α -ドメインにおいて、-1.14 V となった。これは Fe-S クラスタよりも小さく電子伝達物質として、十分な役割を果たすことを意味している。発表当日は、酸化還元電位の詳細と金属種による電位の違いと結合エネルギーの違いを報告する。

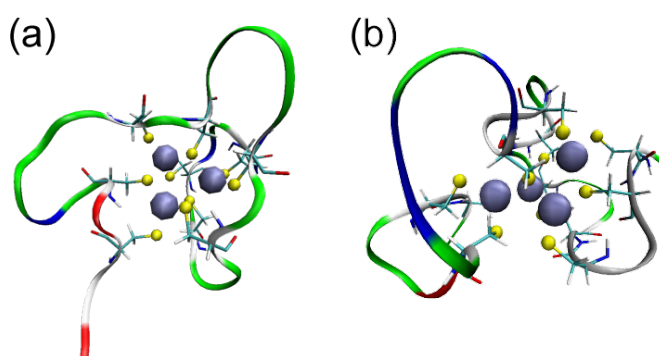


図: Cd クラスタを含むメタロチオネインにおける (a) α -ドメイン (b) β -ドメインの最適化構造。青色の球が Cd 原子で、黄色が脱プロトン化したチオール(S-)を表している。

参考文献

- [1] Capasso, C. et al. *Structure* **2003**, *11*, 435.
- [2] Peterson, C.W.; Narula, S.S.; Armitage, I.M. *FEBS Lett.* **1996**, *379*, 85.
- [3] Matsui, T. et al. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 2974.