

密度汎関数法による遷移金属蛋白質活性中心の 構造・反応探索における問題

—チロシナーゼ活性中心モデルを例として—

○鷹野 優（大阪大学蛋白質研究所）

遷移金属蛋白質は鉄や銅などの遷移金属を内部に有する蛋白質であり、光合成・呼吸・窒素固定・シグナル伝達など生命維持に必要な生化学反応に不可欠である。蛋白質が遷移金属活性中心の電子間相互作用を制御し、電荷・スピン・軌道といった電子状態を変えることで、特異な機能を発現する。その制御機構を、軌道相互作用、静電相互作用、水素結合、立体反発といった「化学の言葉」での理解することは、生命現象を明らかにするのみならず、低エネルギー高効率材料や薬剤などの新しい物質設計に大きく寄与すると期待し、理論計算を用いた遷移金属蛋白質の活性中心の電子構造の制御機構の解明を目指している。遷移金属蛋白質の場合、遷移金属の d 電子同士が強く相関するために、電子構造の取り扱いは非常に難しい。密度汎関数法は Hartree-Fock 法とほぼ同等の計算コストにもかかわらず、計算精度が優れており、ときには coupled cluster 法レベルの精度が得られるため、近年の電子状態計算においては欠かせない手法となっている。その際に考慮すべき点 (i)交換相関汎関数の妥当性の検証、(ii)スピン射影) について、チロシナーゼ活性中心モデルを例に紹介したい。

チロシナーゼはメラニン色素の生合成の初期過程に関わる酵素であり、フェノールからカテコールへの酸素化反応を触媒する。この活性中心はヘモシアニンと同じくサイドオン型のペルオキシ二核銅であるにもかかわらず、酸素の脱着しかないヘモシアニンと異なり、分子状酸素による C-H 結合の活性化を引き起こすが、その反応の詳細な機構はわかっていない。そのような中、モデル錯体を用いて反応機構が調べられている。Funahashi らは蛋白質による活性中心の強い制御構造制御を模倣するため、剛直な配位子である α -イソスパルテイン(α -Sp) (図 1A) を用いた銅二核錯体を合成し、*p*-クレゾールの水素原子をフッ素原子に置換した $\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_5\text{O}^-$ (2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenolate) と反応させたところ、中間体が共鳴ラマン分光により検出された。しかしながらその詳細な分子構造は明らかでなく、電子状態計算による検討を行った。

上記の通り、密度汎関数法は計算コストと精度のバランスに優れた方法であるが、その交換相

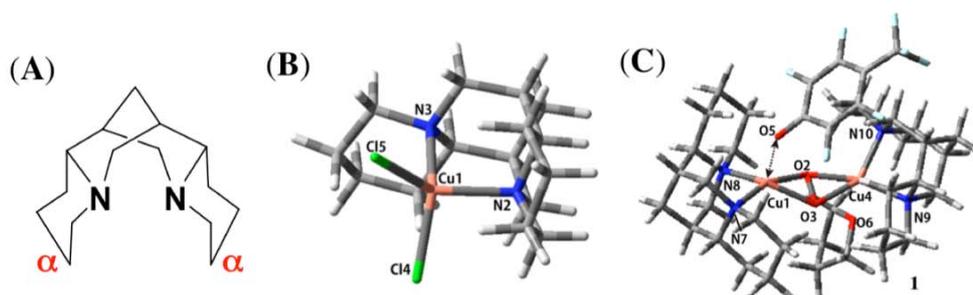


図 1. α -イソスパルテイン(α -Sp)(A)と銅 α -イソスパルテイン錯体($\text{Cu}(\alpha\text{-Sp})\text{Cl}_2$:B, ($\alpha\text{-Sp})(\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_5\text{O}^-)\text{Cu}^{\text{II}}(\mu\text{-}\eta^2\text{-}\eta^2\text{O}_2^2-)\text{Cu}^{\text{II}}(\alpha\text{-Sp})(\text{THF})$ 錯体 1:C)

関汎関数の厳密な表現は未だに見つかっておらず、そのため研究の対象となる系に対して交換相関汎関数の妥当性の検証は必須である。そこで X 線結晶構造が既知である銅と α -イソスパルテインの錯体である $\text{Cu}(\alpha\text{-Sp})\text{Cl}_2$ (図 1B) を用いて交換相関汎関数のベンチマークを行った。計算手法には BHandHLYP, B3LYP, BLYP, CAM-B3LYP, LC- ω PBE, M06, M06L, PBE1PBE, PW91 を用いた。基底関数には、銅に Tatewaki-Huzinaga の 53321/53(21)/(41) に Hay の d の diffuse 関数を加えたものを、窒素、炭素、水素、塩素に 6-31G(d) (BS1) を用いた。表 1 に示す通り、LC- ω PBE が最もよく実験値を再現したので、これを使うことにした。

表 1. ベンチマークの結果

Method	Cu1-N2 / Å	Cu1-N3 / Å	Cu1-Cl4 / Å	Cu1-Cl5 / Å
X-ray	2.031	2.031	2.248	2.248
BHandHLYP	2.107	2.107	2.267	2.267
B3LYP	2.144	2.144	2.269	2.269
BLYP	2.184	2.184	2.293	2.293
CAM-B3LYP	2.103	2.103	2.248	2.248
M06	2.111	2.111	2.241	2.241
M06L	2.129	2.129	2.259	2.259
PBE1PBE	2.100	2.100	2.251	2.251
PW91	2.130	2.130	2.265	2.265
LC- ω PBE	2.073	2.073	2.232	2.232

次に、 $(\alpha\text{-Sp})\text{Cu}^{\text{II}}(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{O}_2\text{)}\text{Cu}^{\text{II}}(\alpha\text{-Sp})$ 中間体(1) (図 1C) の構造に適用した。多核遷移金属蛋白質では基底状態が一重項等の低スピン状態であるが、活性中心である遷移金属には通常不対電子が含まれるため、理論計算には非制限手法の使用が必要とされる。しかしながらこの手法にはより高スピン状態が低スピン状態に混ざってくるスピン混入という問題が生じ、非制限手法で得られた結果にはスピン射影を行わなければならない。そこでスピン射影の方法として Approximate spin projection (AP)法を用いた。この方法では以下のような式を用いてスピン射影後の低スピン状態のエネルギー $E^{\text{AP-LS}}$ を表す。

$$E^{\text{AP-LS}} = E^{\text{LS}} + \frac{E^{\text{LS}} - E^{\text{HS}}}{\langle S^2 \rangle^{\text{HS}} - \langle S^2 \rangle^{\text{LS}}} \left[\langle S^2 \rangle^{\text{LS}} - S_{\text{min}}(S_{\text{min}} + 1) \right]$$

ここで E^{LS} はスピン射影前の低スピン状態のエネルギーを、 E^{HS} はスピン射影前の高スピン状態のエネルギーを、 $\langle S^2 \rangle^{\text{LS}}$ と $\langle S^2 \rangle^{\text{HS}}$ はそれぞれ低スピン状態と高スピン状態におけるスピン角運動量の 2 乗の固有値を、 S_{min} は純粋な低スピン状態の全スピン角運動量量子数を表す。

LC- ω PBE 法による 1 の一重項エネルギーの変化を調べたところ (図 2)、非常に底の浅いポテンシャルカーブが得られ、小さいエネルギーで Cu_2O_2 コアの銅-酸素結合が一つ外れ、 $\text{Cu}_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{O}_2)$ 型から $\text{Cu}_2(\mu\text{-}\eta^1\text{:}\eta^2\text{O}_2)$ 型になることが示唆された。

詳細な結果は当日報告する。

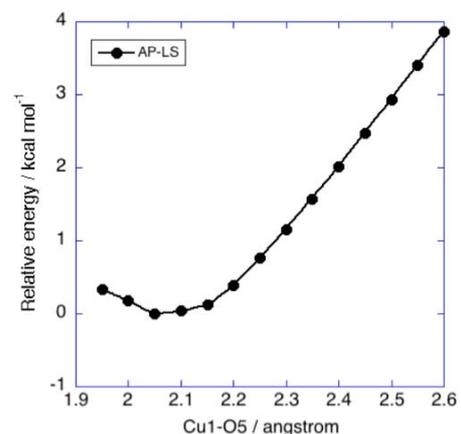


図 2.1 のポテンシャルエネルギー曲線