OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヘムの構造歪みと機能に関する計算科学的研究
Author(s)	今田, 康博
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69340
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名	（　今田　康博　）
論文題名	ヘムの構造歪みと機能に関する計算科学的研究

論文内容の要旨

ヘムは鉄ポルフィリン錯体の総称である。このヘムは生体内で単体で存在することはほとんど無く、タンパク質の中で活性中心を形成し、酸素の運搬や電子伝達などの様々な機能を担っている。ヘムタンパク質の機能をヘムの分子構造の観点から調べている研究は多く行われている。しかしながら、ヘムの分子構造と機能の関係は未だに明らかになっていない部分が多い。ヘムの構造歪みが機能に影響を与える例は報告されているものの、系統的な調査はなく、ヘムがどのように歪むと、機能にどう影響するかがわかっていなかった。

そこで、ヘムタンパク質の統計から歪みの中で顕著にあらわれるruffling とsaddlingの2つの歪みに関して、ヘムの構造歪みと酸化還元電位・電子構造との関係を密度汎関数法により系統的に調べた。本研究では、PDBに登録されているヘムタンパク質の軸配位子の統計に従ってbis-His配位ヘムのモデルの歪みを用いた。

ruffling とsaddlingの構造歪みは、ヘムモデルの酸化還元電位を顕著に変化させた。ruffling は酸化還元電位を433 mV から-63 mVに減少させた。しかし、ruffling の大きさが1.7 Åのところで、電子配置の $(d_{xz}, d_{yz})^3(d_{xy})^2$ から $(d_{xz}, d_{yz})^4(d_{xy})^1$ の変化を反映して、酸化還元電位が跳ね上がった。また、軸配位子の配向をねじり、2つのHisのイミダゾール面の角度を90度にした場合、酸化還元電位が平面の状態で100 mV程度上がることがわかった。さらに基底状態での電子配置の変化は軸配位子が直交している場合では平行な配向に比べて0.3 Å小さい変位で起きた。したがって、垂直に配位した軸配位子は $(d_{xz}, d_{yz})^4(d_{xy})^1$ を安定化していると考えられる。一方、saddlingでは、ruffling の場合とは対照的に、電子配置は $(d_{xz}, d_{yz})^3(d_{xy})^2$ を維持したまま、433 mVから847 mVまで単調に酸化還元電位が上昇することがわかった。また、これらの計算結果は鉄ポルフィリンのNMRやEPRの実験結果を説明できるものであった。ruffling とsaddlingに沿った歪みは酸化還元電位と電子構造に対してそれぞれのモードの大きさに応じて加算的に影響することが本研究から明らかになった。さらに、本研究によって得られた結果を実際のヘムタンパク質であるcytochrome c_3 の場合の酸化還元電位と比較すると、定性的に実験結果を説明することができた。

以上、本研究で明らかとなったヘムの歪みと酸化還元電位の関係は電子構造や化学的な機能の評価を容易にすることが期待される。さらには、ヘムタンパク質の機能をデザインする上で有用な知見になると考えられる。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　今　田　康　博　）

	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主査	教　授	中　村　春　木
副査	教　授	水　谷　泰　久
副査	教　授	奥　村　光　隆
副査	教　授（広島市立大学）	鷹　野　　優

論文審査の結果の要旨

本論文では、量子化学的解析を用いて、ヘムタンパク質の立体構造の統計によってヘムの構造歪みの中で顕著にあらわれる Ruffling と Saddling の 2 つの構造歪みに関し、それら歪みと酸化還元電位および電子構造との関係を密度汎関数法により系統的に調べることを目的としている。ヘムは鉄ポルフィリン錯体の総称であり、生体分子であるタンパク質中で活性中心を形成し、酸素の運搬や電子伝達などの様々な機能を担っている。ヘムタンパク質の機能をヘムの分子構造の観点から調べる研究は多く行われているが、ヘムの構造歪みが機能に与える影響に関する系統的な研究はなく、特にヘムの歪みと酸化還元電位との関連に関する研究は行われていなかった。そこで本研究では、PDB に登録されているヘムタンパク質の軸配位子の統計として最も多い bis-His 配位ヘムのモデルの歪みを研究対象とした。

Ruffling におけるこのヘムモデルにおける構造歪みでは、酸化還元電位を 433 mV から-63 mV に減少させた。しかし、Ruffling の大きさが 1.7 Å において、電子配置が$(d_{xz},d_{yz})^3(d_{xy})^2$から$(d_{xz},d_{yz})^4(d_{xy})^1$に変化することを反映し酸化還元電位が急激に上昇した。一方、Saddling では電子配置は$(d_{xz},d_{yz})^3(d_{xy})^2$を維持したまま、433 mV から 847 mV まで単調に酸化還元電位が上昇することがわかった。また、これらの計算結果は鉄ポルフィリンの NMR や EPR の実験結果を説明できるものであった。Ruffling と Saddling に沿った歪みは酸化還元電位と電子構造に対してそれぞれのモードの大きさに応じて加算的に影響することが本研究から明らかになった。

さらに、本研究によって得られた計算結果を、1 分子中に 4 つのヘムを含むヘムタンパク質である cytochrome c_3 における 4 つのヘムの実験による酸化還元電位と比較すると、それぞれ、実験結果を定性的に説明することができた。

以上、本研究で明らかとなったヘムの構造歪みと酸化還元電位の関係は電子構造や化学的な機能の評価を容易にすることが期待され、さらにはヘムタンパク質の機能をデザインする上でも有用な知見になると考えられる。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。