

# Eu(III)とカルモジュリンの相互作用についての計算化学的研究

Computational study on the interaction between Eu(III) and calmodulin

\*津島 悟<sup>1,2</sup>, 望月祐志<sup>3</sup>, 古明地勇人<sup>4</sup>, 鷹尾康一郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東工大先導原子力研, <sup>2</sup>ドイツ HZDR, <sup>3</sup>立教大理, <sup>4</sup>産総研

3価ランタノイドイオンとタンパク質の相互作用を計算化学的に明らかにするためのモデル計算として、Eu(III)とカルモジュリンの相互作用をフラグメント分子軌道法を用いて調べた。

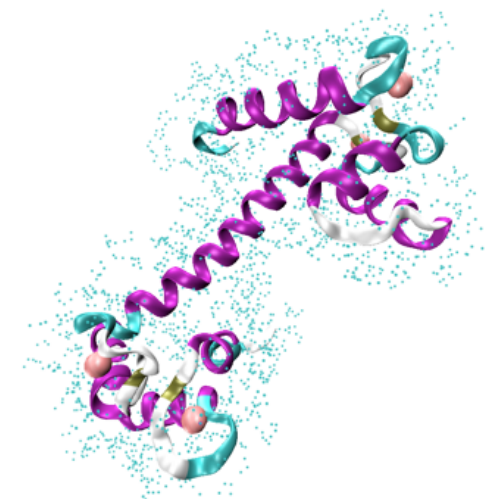
**キーワード:** フラグメント分子軌道法(FMO), タンパク質, アクチノイド, 分子動力学計算(MD)

## 1. 緒言

3価アクチノイドイオンやランタノイドイオンが生体内にとりこまれた場合、カルモジュリン(CaM)やトランスフェリンなどのタンパク質と相互作用することが知られている。これらの相互作用に関する詳しい知見を得ることは、アクチノイドの人体取り込みのリスクを評価する上で欠かすことができない。しかし、アクチノイドイオンとタンパク質の相互作用に関する実験的研究では現象論的観測に終わっている場合が多い。我々は古典分子動力学(MD)とフラグメント分子軌道法(FMO)を連携させてアクチノイドイオンと巨大生体分子の相互作用を分子レベルで調べることを試みており、本研究ではEu(III)とCaMの相互作用を調べた。

## 2. 計算

Ca<sup>2+</sup>結合CaMの結晶構造を初期構造として、4箇所のCa<sup>2+</sup>をEu<sup>3+</sup>に置換した。次にプロトン化状態を調整し、さらに電荷的中のため12個のNa<sup>+</sup>イオンを加え、8Å厚の水を配した系に対し、AMBERでMD計算を実行した。昇温後の100 nsの軌跡から1 ns毎に100個の構造を取り出し、Na<sup>+</sup>を含む状態でCaM+水4Å厚の液滴モデルを調製した(右図)。これらのサンプルに対し、ABINIT-MP[1]によってFMO2-MP2計算を行った。基底関数は、CaとEuにモデル内殻ポテンシャル、他の原子には6-31G\*を使った。



## 3. 結果

古典MD計算の解析結果では、Ca(II)からEu(III)に置き換わったCaMではタンパク質全体の構造に歪みが生じていることが明らかにされた。これはCaMのCaがEuに置換された場合に生体的な影響が起きることを示唆している。Eu(III)の配位数9はCa(II)の7に比べてやや大きいため、Euの配位したCaMでは1~2個多くの水が配位し、また、アミノ酸の配位に単座から二座への変化も見られる。Euの配位により金属とアミノ酸残基の相互作用は強くなるが構造的なゆらぎは増している。FMO計算による解析結果からは、3番目の金属結合サイト(EF Hand3)が1,2,4番目の結合サイトに比べて弱い結合サイトであることが見て取れ、その理由はHand3は他に比べて負荷電残基が1つ少ないことでうまく説明される。

## 4. 謝辞

本研究は文部科学省科学研究費(16H04635)の支援を受けて行われた。

## 参考文献

[1] Tanaka et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16 (2014) 10310.

\*Satoru Tsushima<sup>1,2</sup>, Yuji Mochizuki<sup>3</sup>, Yuto Komeiji<sup>4</sup>, and Koichiro Takao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tokyo Institute of Technology, <sup>2</sup>Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, <sup>3</sup>Rikkyo University, <sup>4</sup>AIST