

科学研究費補助金（学術創成研究費）公表用資料
〔研究進捗評価用〕

平成18年度採択分

平成21年 3月31日現在

研究課題名（和文） 還元系金属酵素の有機金属・クラスター化学

研究課題名（英文） Organometallic and Cluster Chemistry in
Metalloenzymes with Reducing Activities

研究代表者

巽 和行 (Kazuyuki Tatsumi)

名古屋大学・物質科学国際研究センター・教授



推薦の観点： 創造的・革新的・学際的学問領域を創成する研究

研究の概要：遷移金属元素を含む金属酵素はあらゆる生命活動に必須で、元素の特性を利用することによって温和な条件下で高効率・高選択反応を巧みに制御している。本研究課題では、生命体の還元反応を触媒する「還元系金属酵素」に焦点を当て、その活性部位にある複雑なクラスターを人工構築するとともに、温和な条件下で基質を活性化する酵素の反応機構を解明する。

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・無機化学

キーワード：金属-硫黄クラスター、ニトロゲナーゼ、ヒドロゲナーゼ、金属酵素

1. 研究開始当初の背景

金属酵素の活性中心を人工的に合成して酵素機構を解明し、究極的には自然を凌駕する機能を新たに開発することは、化学者に課せられた重要かつ緊急の研究課題となっている。金属酵素の化学研究はこれまで、ヘム蛋白などの酸化系金属酵素に偏重していたが、生命体の還元反応を触媒する「還元系金属酵素」の生化学研究が最近急速に発展し、ニトロゲナーゼやヒドロゲナーゼなど、活性中心のクラスター構造と機能に関して従来の化学常識を覆す知見が次々と明らかにされた。興味深いことに、還元系酵素の多くはクラスター活性中心に「有機金属部位」を持ち、生体内で有機金属反応の触媒として働く。活性中心のクラスター骨格は従来の合成概念では達成できない特異な構造を持ち、新たな重要標的分子として特に注目を浴びている。有機金属化学・遷移金属クラスター化学と生化学分野とが連携して、還元系金属酵素の機能に挑戦する新たな学術分野を世界に先駆けて確立することは緊急の課題となっている。

2. 研究の目的

本研究課題では、空気中の窒素を還元するニトロゲナーゼ、一酸化炭素代謝やアセチル化反応を行うCO-デヒドロゲナーゼ/アセチル-CoA シンターゼ、および水素分子を可逆的にプロトンと電子に変換するヒドロゲナー

ゼなどの還元系金属酵素を対象とし、これらに存在する前例のない複雑で特異な構造をもつ金属硫黄クラスター活性中心を人工合成して、基質活性化反応や電子移動機能の機構解明を目指している。

3. 研究の方法

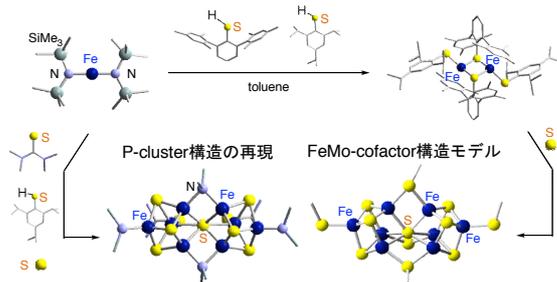
研究目標を達成するために、以下の項目を設定した：1) 標的となるクラスター分子の合成を可能にする新概念を創出する、2) クラスターの人工合成経路の研究と金属タンパク質構造研究が連携し、酵素活性部位の *in vivo* 合成の仕組みを解明する、3) クラスター錯体の電子状態を解析し、構造変化と機能・反応性との相関を解明する、4) 窒素分子・水素分子などの基質活性化反応やメタン生成反応を有機金属化学的に解析する、5) 酵素機能に匹敵あるいは凌駕する新型触媒反応を開発する。

4. これまでの成果

(1) ニトロゲナーゼ活性中心を模倣する鉄-硫黄クラスターの合成

ニトロゲナーゼの活性中心構造を模倣する鉄-硫黄クラスターを、世界に先駆けて合成した。本合成のために開発した新規反応は、複雑なクラスター合成反応の仕組みを解き明かす端緒を開くとともに、無機合成化学の新しい合成手法になると期待される。また今回の結果は、金属と硫黄が創り出す幾何構造

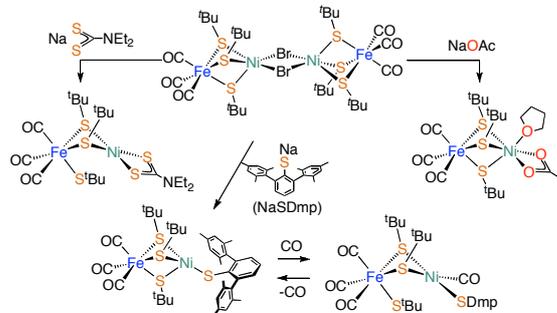
[4. これまでの成果 (続き)]
と機能との関係を知る基礎科学の面でも影響が大きく、世界的に注目を集めている。



ニトロゲナーゼ活性部位の人工構築

(2) ヒドロゲナーゼ活性中心の構造モデル合成および反応モデルの構築

[NiFe]ヒドロゲナーゼの活性中心を精度よく再現するモデル化合物群の合成に成功し、ヒドロゲナーゼがCOで阻害される反応や、ヒドロゲナーゼの特徴的なIRスペクトルを、モデル錯体を用いて再現することにも成功した。

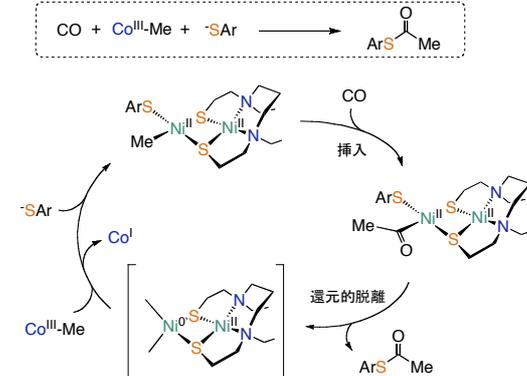


さらに典型金属-遷移金属複合型錯体を用いて、温和な条件下で水素分子をプロトンとヒドリドに解離し、さらにヒドリドをプロトンと電子に変換して、ヒドロゲナーゼの機能、すなわち $H_2 \rightarrow H^+ + H^- \rightarrow 2H^+ + 2e^-$ を達成することにも成功した。

(3) アセチル CoA 合成酵素の反応解析

アセチル CoA の合成を触媒するニッケル二核錯体のモデルを合成し、さらにモデルを用いて酵素反応サイクルを再現することに世界で初めて成功した。この結果から、一酸化炭素、チオラート、およびメチル基を用いてアセチル CoA が合成される酵素反応過程

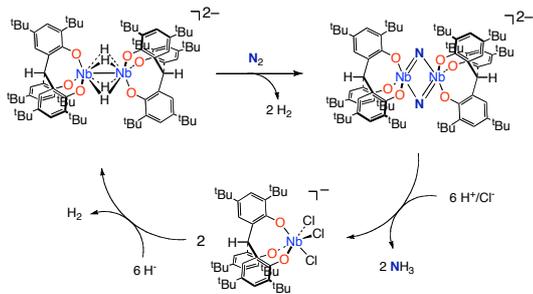
アセチルCoA合成酵素のモデル反応



を、有機金属化学に基づいて解釈できるようになった。

(4) 遷移金属錯体による窒素分子の活性化とその理論解析

ヒドリド架橋ニオブ二核錯体を合成し、これが温和な条件下で窒素分子の $N \equiv N$ 三重結合を切断することを見いだした。また、理論計算に基づいて詳細な反応機構を明らかにするとともに、実験面では活性化した窒素分子から化学量論的にアンモニアを生成することにも成功した。



5. 今後の計画

- (1) ニトロゲナーゼ活性部位の“より優れた”モデルの構築
- (2) 理論計算によるクラスターの電子状態解析
- (3) 還元型ヒドロゲナーゼ活性部位のモデル合成と酵素機能の再現
- (4) タンパク構造の精密解析による酵素反応機構の解明
- (5) 一酸化炭素デヒドロゲナーゼの構造モデル合成と機能モデル構築

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

Y. Ohki, K. Yasumura, K. Kuge, S. Tanino, M. Ando, Z. Li, and **K. Tatsumi**, “Thiolate-bridged dinuclear iron(tris-carbonyl)-nickel complexes relevant to the active site of [NiFe] hydrogenase”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **105**, 7652-7657 (2008).

T. Matsumoto, Y. Nakaya, N. Itakura, and **K. Tatsumi**, “A Functional Hydrogenase Model: Reversible Interconversion of H_2 and H_2O by a Hydroxo/Sulfido-Bridged Dinuclear Ruthenium-Germanium Complex”, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 2458-2459 (2008).

Y. Ohki, Y. Ikagawa, and **K. Tatsumi**, “Synthesis of New [8Fe-7S] Clusters: A Topological Link Between the Core Structures of P-cluster, FeMo-co, and FeFe-co of Nitrogenases”, *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 10457-10465 (2007).

大木靖弘、第 58 回 日本化学会進歩賞(2009.3)

ホームページ等

<http://www.chem.nagoya-u.ac.jp/~ic/grant/index.html>