

ヘム・非ヘム蛋白質の構造、機能および反応機構の解明



渡辺 芳人 (教授)

1976年東北大学卒 1982年筑波大学博士課程修了、理学博士 Michigan大博士研究員、Princeton大上級研究員、慶応大助手、化学技術研究所主任研究員、京都大学助教授を経て現職

TEL: 0564-55-7430 FAX: 0564-54-2254

電子メール: yoshi@ims.ac.jp

ホームページ: <http://appl-4.ims.ac.jp/>

専門領域

構造分子科学専攻

ヘム蛋白と呼ばれる一群の蛋白質は、反応中心に鉄ポルフィリン錯体(ヘム)を共有しながら、種々の機能を分担している。例えばヘモグロビンやミオグロビンは酸素分子の運搬・貯蔵を担当し、ペルオキシダーゼ・カタラーゼ・チトクロームP-450はいろいろな酸化反応を触媒している。さらに、電子伝達を分担するシトクローム類もヘム蛋白質である。このように多様な機能の発現は、ヘムを囲んでいるアミノ酸の違いによって制御されていると考えられるが、具体的にどのアミノ酸がどのような役割を果たしているのかという分子レベルでの疑問が山積している。

私どもの研究グループでは、ヘム蛋白質の機能を決定している構造要因、さらに酵素の分子レベルでの作用機構を解明し、人工的な蛋白質の設計を行うことを目標として研究を進めている。こうした目的達成のために、大きく分けて二つの研究グループを作っている。一つは、酵素の反応機構解明を主目的として、モデル錯体を取り扱って研究を進めるグループである。このグループでは、酵素を使った実験では観測できない不安定化学種の構造決定、反応性の検討などを行っている。さらに、a)酵素反応で推定されている連続する化学反応がモデル系で再現できるかどうか、その際、b)金属や配位子の電子状態はどうなっているのか等の詳細な検討を行い、反応を制御する因子の解明を行っている。また、ヘム以外の配位子を利用してヘムと同様な反応を触媒する非ヘム酵素による酸素活性化機構のモデル系による研究を最近開始した。現在、リボキシゲナーゼの構造モデルの合成や鉄-過酸化物付加体の単離に成

功するなど着実な成果を挙げつつある。

第二のグループは、蛋白自身を取り扱った研究を行っている。具体的には、酵素機能発現に本質的に必要なアミノ酸を明らかにし、そのアミノ酸を部位特異的に置換(ミューテーション)する事で、機能発現に対する役割を分子レベルで定量的に解明しようとしている。現在、ミオグロビンをヘムタンパク質の一般的構造モデルとしてとらえ、すなわちヘム周辺の基本構造を構成する蛋白フレームとして利用し、ターゲットにしている酵素の機能発現に必須と考えられるアミノ酸を適切に配置することによって人工酵素の分子設計を行っている。すでに、高い光学選択性を示す人工ペルオキシゲナーゼの合成に成功し、基質酸化を実際に行う酸化活性種の直接観測にも成功している。現在、カタラーゼ機能の賦与に必須と考えられるアミノ酸の導入を試みている。なお、ミオグロビンミュータントが外部基質を取り込んでいる様子を図に示す。

ヘム酵素とは全く関係ないテーマとして、「水溶液中での金属錯体によるヒドリド還元反応」について研究を開始しました。有機溶媒を使わないことから環境調和型の化学反応という位置づけが可能ですが、化学として考えると、プロトンに囲まれた環境の中で金属-ヒドリドを安定に生成させ、なおかつケトンなどの還元は進行させようというチャレンジングな課題だと思っています。現在、酸性条件下での還元反応が見つかり、最初のハードルを越えかけているところです。

参考文献

- 1) Y. Watanabe, "High-Valent Intermediates," in *The Porphyrin Handbook*, K. M. Kadish, K. M. Smith and R. Guilard, Eds., Academic Press; San Diego, Vol. 4, pp. 97-118 (1999).
- 2) T. Matsui, S. Ozaki and Y. Watanabe, "Formation and Catalytic Roles of Compound I in the Hydrogen Peroxide-Dependent Oxidations by His64 Myoglobin Mutants," *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 9952-9957 (1999).
- 3) S. Ogo, N. Makihara and Y. Watanabe, "pH-Selective hydrogenation of water-soluble carbonyl compounds and alkenes with $[\text{Cp}^*\text{Ir}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ as a catalyst precursor in very acidic media," *Organometallics* **20**, 497-500 (2001).

