

平成 22 年 5 月 13 日現在

研究種目：特定領域研究  
研究期間：2006～2009  
課題番号：18066013  
研究課題名（和文） 生体系の柔軟な構造と反応過程の理論的研究  
研究課題名（英文） Theoretical Study on Flexible Structure and Reaction Process of Biological Systems

## 研究代表者

吉澤 一成 (YOSHIZAWA KAZUNARI)  
九州大学・先導物質化学研究所・教授  
研究者番号：30273486

研究成果の概要（和文）：本研究では、量子力学/分子力学計算および分子動力学シミュレーションにより酵素の活性構造と反応機構についての数万原子規模の計算を行う。この方法により酵素反応におけるキーポイントである基質特異性あるいは立体特異的反応の作用機構について研究する。

研究成果の概要（英文）：In this study quantum mechanical/molecular mechanical (QM/MM) calculations and molecular dynamics about active site structure and reaction mechanism of enzymes simulations are performed. By means of QM/MM calculations the mechanism of substrate specific and stereo specific reactions of enzymes are studied.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費       | 間接経費 | 合計         |
|--------|------------|------|------------|
| 2006年度 | 4,100,000  | 0    | 4,100,000  |
| 2007年度 | 5,500,000  | 0    | 5,500,000  |
| 2008年度 | 5,500,000  | 0    | 5,500,000  |
| 2009年度 | 3,200,000  | 0    | 3,200,000  |
| 年度     |            |      |            |
| 総計     | 18,300,000 |      | 18,300,000 |

研究分野：理論化学

科研費の分科・細目：461

キーワード：量子化学、酵素反応、物性化学

## 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでに酸化酵素や酸化触媒の活性中心における化学反応機構の解明を目的として、主として密度汎関数計算を用いてその課題に取り組んできた。これまでにメタンモノオキシゲナーゼ、シトクローム P450、ヘムオキシゲナーゼ、ジオールデヒドラターゼ、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ、ドーパミンβモノオキシゲナーゼなどの金属酵素の活性中心構造とその反応性について世界に先駆けた研究を行っている。これらの

研究は量子化学計算の重要性を実験化学者に強く認識させることになった。

## 2. 研究の目的

本研究では生体反応で重要な役割を演ずる分子認識と反応特異性を取り上げ、その微視的過程を明らかにするとともに、人工酵素の理論設計について分子論的立場から提案する。その目的は実験研究者と同じ視点に立つ理論研究を行い、柔軟な構造を持つ酵素の活性構造や反応機構等についての提案を行う

ことにある。

### 3. 研究の方法

本研究では、量子力学/分子力学計算および分子動力学シミュレーションにより酵素の活性構造と反応機構についての数万原子規模の計算を行う。化学反応を司る反応活性点近傍に高精度の量子力学計算を、周辺タンパクに比較的計算負荷の少ない分子力学計算を割り当てることにより、数万原子の大きさを有する柔軟な構造を持つ酵素の活性構造と反応経路の探索が可能になる。この方法により酵素反応におけるキーポイントである基質特異性あるいは立体特異的反応の作用機構について研究する。生体系における特異的分子認識には、静電相互作用、水素結合、van der Waals相互作用等の弱い相互作用が関与していると言われている。本研究では酵素反応におけるこの種の弱い相互作用の役割について研究するとともに、人工酵素の理論設計について提案する。

DNA や酵素などの巨大生体分子における電子伝達の作用機構をランダウアモデルなどに基づく伝導シミュレーションから研究し、生体分子において重要な役割を果たす電子伝達機構について考察する。酵素の活性は周辺タンパクからの電子伝達により決められており、その機構の解明により生体化学反応を深く理解することが可能になる。伝導シミュレーションにより生体分子における電子あるいは正孔の透過係数の解析を行い、これらの電荷媒体が生体分子中のどこをどのように伝わるのかについて研究する。さらに生体分子の分子素子への応用について研究の展開をはかる。

### 4. 研究成果

我々は酵素の構造や反応といった実在系を世界に先駆けて研究対象として取り上げ、ONIOM 法や ChemShell 法といった QM/MM 計算を実行し、不安定中間体や遷移状態という実験では観測不可能な活性種を含む反応過程を再現することに成功した。また酵素の活性部位アミノ酸残基の反応への寄与を推定するため、計算化学的手法により活性部位残基のいくつかを置換することで変異体モデルを構築し、それらの触媒機能を考察した。このような新たな試みは将来の酵素研究の在り方に一石を投じる事となった。この手法により人工酵素の設計が理論的に行える可能性を示すことができた。さらに、分子素子の量子輸送過程に関して軌道理論に基づいて研究を展開し、フロンティア軌道の果たす役割を見出すことに成功した。これらの酵素反応および分子素子の研究は実験的に確認され、実験分野の研究者に大きなインパクト

を与えた。

これらの成果はアメリカ化学会誌をはじめとして、Chemistry – A European Journal、Journal of Physical Chemistry、Inorganic Chemistry、Organometallics などのインパクトファクターの高いジャーナルに発表されている。また単行本の出版も行った。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

- ① Y. Shiota and K. Yoshizawa, Comparison of the Reactivity of Bis( $\mu$ -oxo)Cu<sup>II</sup>Cu<sup>III</sup> and Cu<sup>III</sup>Cu<sup>III</sup> Species to Methane, *Inorganic Chemistry*, 査読有, 48, 2009, 838-845
- ② A. Staykov and K. Yoshizawa, Photochemical Reversibility of Ring-Closing and Ring-Opening Reactions in Diarylperfluorocyclopentenes, *Journal of Physical Chemistry C*, 査読有, 113, 2009, 3826-3834
- ③ G. Juhász, R. Matsuda, S. Kanegawa, K. Inoue, O. Sato, and K. Yoshizawa, Bistability of Magnetization without Spin-Transition in a High-Spin Cobalt(II) Complex due to Angular Momentum Quenching, *Journal of the American Chemical Society*, 査読有, 131, 2009, 4560-4561
- ④ H. Tanaka, Y. Shiota, T. Matsuo, H. Kawaguchi, and K. Yoshizawa, DFT Study on N<sub>2</sub> Activation by a Hydride-Bridged Diniobium Complex. N≡N Bond Cleavage Accompanied by H<sub>2</sub> Evolution, *Inorganic Chemistry*, 査読有, 48, 2009, 3875-3881
- ⑤ T. Kamachi, M. Takahata, T. Toraya, and K. Yoshizawa, What is the Identity of the Metal Ions in the Active Sites of Coenzyme B<sub>12</sub>-Dependent Diol

- Dehydratase? A Computational Mutation Analysis, *Journal of Physical Chemistry B*, 査読有, 113, 2009, 8435-8438  
Selected as "Cover Article"
- ⑥ T. Kamachi, T. Nakayama, O. Shitamichi, K. Jitsumori, T. Kurihara, N. Esaki, and K. Yoshizawa, *Catalytic Mechanism of Fluoroacetate Dehalogenase: Computational Exploration of the Biological Dehalogenation*, *Chemistry-A European Journal*, 査読有, 15, 2009, 7394-7403
- ⑦ Y. Tsuji, A. Staykov, and K. Yoshizawa, *Thin Solid Films, Orbital View Concept Applied on Photoswitching Systems*, 査読有, 518, 2009, 264-267
- ⑧ J. Li, Y. Shiota, and K. Yoshizawa, *Metal-Ligand Cooperation in H<sub>2</sub> Production and H<sub>2</sub>O Decomposition on a Ru(II) PNN Complex: the Role of Ligand Dearomatization-Aromatization*, *Journal of the American Chemical Society*, 査読有, 131, 2009, 13584-13585
- ⑨ A. Naka, J. Sakata, J. Ikadai, H. Kawasaki, J. Ohshita, A. Kunai, K. Yoshizawa, and M. Ishikawa, *Stereochemistry of Disilanylene-Containing Cyclic Compounds. Synthesis and Palladium-Catalyzed Reactions of cis- and trans-3,4-Benzo-1,2-diisopropyl-1,2-dimethyl-1,2-disilacyclobut-3-ene"* *Zeitschrift für Naturforschung B*, 査読有, 64, 2009, 1580-1590
- ⑩ H. Tsutsumi, Y. Sunada, Y. Shiota, K. Yoshizawa, and H. Nagashima, *Nickel(II), Palladium(II), and Platinum(II)  $\eta^3$ -Allyl Complexes Bearing a Bidentate Titanium(IV) Phosphinoamide Ligand: A Ti-M<sub>2</sub> Dative Bond Enhances the Electrophilicity of the  $\pi$ -Allyl Moiety"* *Organometallics*, 査読有, 28, 2009, 1988-1991
- ⑪ A. Naka, N. Senba, S. Motoike, H. Fujimoto, T. Miura, H. Kobayashi, K. Yoshizawa, and M. Ishikawa, *Silicon-Carbon Unsaturated Compounds. 76. Photochemical and Thermal Behavior of 1-Silacyclobut-3-enes Generated from the Reaction of Pivaloyltris(trimethylsilyl)silane with tert-Butylacetylene*, *Organometallics*, 査読有, 28, 2009, 5641-5646
- ⑫ Y. Tsuji, A. Staykov, and K. Yoshizawa, *Orbital Control of the Conductance Photoswitching in Diarylethene*, *Journal of Physical Chemistry C*, 査読有, 113, 2009, 21477-21483
- ⑬ H. Tanaka, F. Ohsako, H. Seino, Y. Mizobe and K. Yoshizawa, *Theoretical Study on Activation and Protonation of Dinitrogen on Cubane-Type M<sub>3</sub>Ir<sub>3</sub>S<sub>4</sub> Clusters (M = V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Mo, Ru and W)*, *Inorganic Chemistry*, 査読有, 49, 2009, 2464-2470
- ⑭ P. M. Kozłowski, T. Kamachi, M. Kumar, T. Nakayama and K. Yoshizawa, *Theoretical Analysis of*

Diradical Nature of  
Adenosylcobalamin Cofactor-Tyrosine  
Complex in B12-Dependent Mutases:  
Inspiring PCET Driven Enzymatic  
Catalysis, Physical Chemistry B, 査読  
有, 411, 2010, inpress

- ⑮ Y. Shiota, D. Sato, G. Juhasz and K. Yoshizawa, Theoretical Study of Thermal Spin Transition between the Singlet State and the Quintet State in the [Fe(2-pic)3]2+ Spin Crossover System (2-pic: 2-picolylamine), Journal of Physical Chemistry A, 査読有, 114, 2010, in press

[学会発表] (計 1 件)

- ① Kazunari Yoshizawa, Computational Mutation of the Structure and Reactivity of B12-Dependent Diol Dehydratase, Gordon Research Conference on 'Vitamin B12 and Corphins' August 2-7, 2009, Oxford University (Magdalen College), England

[図書] (計 3 件)

- ① 吉澤一成, 他、化学同人、物理化学基礎の基礎、2009、294  
② 吉澤一成, 他、化学同人、化学のブレークスルー【理論化学編】、2009、113  
③ 吉澤一成, 他、化学同人、狭い空間で働く概念、2009、

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：

種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等  
<http://10.100.0.24/yoshizawaJ/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉澤 一成 (YOSHIZAWA KAZUNARI)  
九州大学・先導物質化学研究所・教授  
研究者番号：30273486

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし