

平成21年 4月30日現在

研究種目：学術創成研究費

研究期間：2006～2010

課題番号：18GS0207

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

研究者番号：10155096

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. 研究計画の概要

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。

## 2. 研究の進捗状況

## (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。

## (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  $\text{H}_2 \rightarrow \text{H}^+ + \text{H}^- \rightarrow 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$  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  $\text{N} \equiv \text{N}$  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。

## 3. 現在までの達成度

## ② おおむね順調に進展している。

本研究課題においてはこれまでに、還元系金属酵素が発揮する機能の本質に迫るべく精力的に研究を進め、(1) ニトロゲナーゼの活性中心となる複雑な金属-硫黄クラスター構造の人工構築、(2) [NiFe]ヒドロゲナーゼの活性部位の構造モデル合成や機能を再現するモデル反応系の開発、(3) アセチル CoA 合成酵素の活性部位モデルの合成と反応機構解明、(4) 有機金属錯体による窒素分子の  $\text{N} \equiv \text{N}$  三重結合切断反応、等の重要な成果を数

多くあげている。酵素活性中心をなすクラスターの合成化学、および酵素機能解明に向けた反応化学をはじめとした本研究課題の成果は、そのいずれもが世界を先導するものであり、世界的に高い評価を受けている。またその高い評価は、多くの国際学会から招待講演を依頼されていることから明らかである。

以上のように、本研究課題によって得られた成果の学術的価値は極めて高く、当初の目的に向けて順調に進展している。

#### 4. 今後の研究の推進方策

- (1) ニトロゲナーゼ活性部位の“より優れた”モデルの構築、および新しいクラスター精製手法の開発
- (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ヒドロゲナーゼ反応機構の解明
- (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) 窒素分子と水素分子を用いるアンモニア合成反応の開発

#### 5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕(計 106 件)

うち 10 件を抜粋して以下に記載する。

- (1) M. Ito, M. Kotera, Y. Song, T. Matsumoto, K. Tatsumi, “Dinuclear Nickel Complexes Modeling the Structure and Function of the Acetyl CoA Synthase Active-Site”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106**, in press (2009). 査読有
- (2) 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). 査読有
- (3) Y. Ohki, T. Hatanaka, and K. Tatsumi, “C-H Bond Activation of Heteroarenes Mediated by a Half-Sandwich Iron Complex of N-Heterocyclic Carbene”, *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 17174-17186 (2008). 査読有
- (4) Y. Ohki, M. Sakamoto, and K. Tatsumi, “Reversible Heterolysis of H<sub>2</sub> Mediated by an M-S(thiolate) Bond (M = Rh, Ir): A Mechanistic Implication for [NiFe] Hydrogenase”, *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 11610-11611 (2008). 査読有
- (5) T. Matsumoto, Y. Nakaya, N. Itakura, and K.

Tatsumi, “A Functional Hydrogenase Model: Reversible Interconversion of H<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O by a Hydroxo/Sulfido-Bridged Dinuclear Ruthenium-Germanium Complex”, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 2458-2459 (2008). 査読有

(6) T. Matsumoto, Y. Nakaya, and K. Tatsumi, “Heterolytic Dihydrogen Activation by a Sulfido- and Oxo-Bridged Dinuclear Germanium-Ruthenium Complex”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 1913-1915 (2008). 査読有

(7) H. Tanaka, H. Mori, H. Seino, M. Hidai, Y. Mizobe, K. Yoshizawa, “DFT Study on Chemical N<sub>2</sub> Fixation by Using a Cubane-Type RuIr<sub>3</sub>S<sub>4</sub> Cluster: Energy Profile for Binding and Reduction of N<sub>2</sub> to Ammonia via Ru-N-NH<sub>x</sub> (x = 1-3) Intermediates with Unique Structures”, *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 9037-9047 (2008). 査読有

(8) 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). 査読有

(9) F. Akagi, T. Matsuo, H. Kawaguchi, “Dinitrogen Cleavage by a Diniobium Tetrahydride Complex: Formation of a Nitride and Its Conversion to Imide Species”, *Angew. Chem., Int. Ed.* **46**, 8778-8781 (2007).

(10) T. Schwarz-Romond, M. Fiedler, N. Shibata, P. Jonathan G. Butler, A. Kikuchi, Y. Higuchi, “The DIX Domain of Dishevelled Confers Wnt Signaling by Dynamic Polymerization”, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **14**, 484-492 (2007). 査読有

〔学会発表〕(依頼・招待講演 計 78 件)

- (1) 国際会議  
研究代表者、分担者、連携研究者が発表した  
依頼・招待講演：40 件
- (2) 国内会議  
研究代表者、分担者、連携研究者が発表した  
依頼・招待講演：38 件

〔図書〕(計 1 件)

(1) K. Yoshizawa, K. Morokuma, D. G. Musaev. Eds. “Methane Hydroxylation by First Row Transition Metal Oxides”, Computational Modeling of Principles and Mechanisms of Transition Metal-Based Homogeneous Catalytic Processes; Wiley-VCH, 2007.

〔その他〕

大木靖弘、第 58 回 日本化学会進歩賞  
大木靖弘、平成 21 年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞