

銅含有ジオキシゲナーゼ及びそのモデル錯体の理論的研究

(阪大院・理¹, JST-CREST²)○齋藤徹^{1,2}, 沼田峻宏¹, 川上貴資¹, 山中秀介^{1,2}, 奥村光隆^{1,2}

Theoretical study of the copper-containing dioxygenase and its biomimetic complexes

(Graduate School of Science, Osaka Univ.¹, JST-CREST²)○Toru Saito^{1,2}, Takahiro Numata¹, Takashi Kawakami¹,Shusuke Yamanaka^{1,2}, Mitsutaka Okumura^{1,2}

【序】

Quercetin 2,4-dioxygenase(2,4-QD)は基質である quercetin(Que)を酸化して芳香環を開裂する酵素である[1]. 活性部位は Type II 銅であり, 3つのヒスチジン(His66, His68, His112)とグルタミン酸(Glu73)が配位している. 反応の第一段階で酸素分子が(1)Cuを攻撃するのか, (2)Queを攻撃するのか, について実験・理論の双方から議論されてきた(図 1)[2]. これまでの実験研究の多くは(2)を支持し, Cu-O-O 結合を形成しない機構を提唱してきた. 最近, 我々は QM/MM 計算を用い, (1)の方がエネルギー的に有利であることを示した. また, (2)によって反応が開始しても, alkylperoxo 中間体[Cu-O-O-C(Que)]を必ず経由することが分かった[3]. この結果は鉄イオンを含むジオキシゲナーゼの最近の研究結果とも一致している[4].

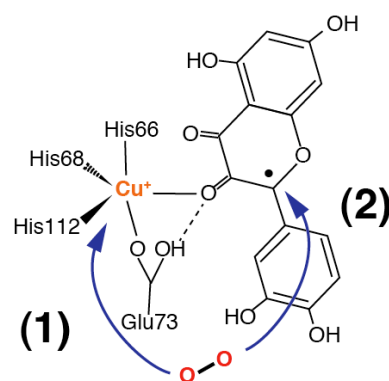


図 1 2,4-QD 活性中心における酸素分子活性化機構(1), (2)

【研究目的・計算】

本研究では 2,4-QD のモデル錯体である $[M^{2+}(\text{fla})(\text{idpa})]^+$ ($M=\text{Cu}$ (1), Zn (2), $\text{idpa}=3,3'$ -imino-bis(N,N -dimethylpropylamine))を計算の対象とする. 1, 2 両錯体とも 2,4-QD と同じ生成物を与えることは確認されている. 一方, 配位子として 1,10-phenanthroline を用いると生成物が得られないという報告もあるなど[5], モデル錯体における反応の詳細は明らかでない. 本研究では, 2,4-QD と人工モデル錯体との反応機構の相違点を示し, 生体模倣錯体の反応性と反応特異性の向上には何が重要なのかを提供することを目的とする. ここでは, 錯体 2 は Zn-O-O 結合が生成しないことから, 中心金属の違いによる反応性への影響について検討を行った.

計算は Gaussian 09 プログラムを用いて, UB3LYP/def2-SVP レベルで行った. PCM 法

を用いて DMF による溶媒効果を考慮した。各停留点において振動解析を行い、373.15 K におけるエンタルピーを算出し、律速段階では、実験から得られた活性化エンタルピーとの比較を行った。

【結果・考察】

錯体 **1**, **2** とともに最初の酸素分子の活性化が(2)の経路で進行することが分かった。2,4-QD で見られる, Que から Cu^{2+} への電荷移動により生じるラジカル種 $\text{Que}\cdot$ と O_2 とが反応するのはなく, O_2 と Que 間での電荷移動, 項間交差を経て peroxo 中間体(**a**)が得られた。2,4-QD では Que が単座配位であるのに対し, モデル錯体では二座配位であるため Cu^{2+} との結合解離に伴う電荷移動が起こりにくいためと考えられる。 **a** からは 1,2-dioxetane(**b**)が得られ, 生成物の前駆体である endoperoxide(**c**)は直接生成しなかった(図 2)。今回検討した **1**, **2** については **b** から O-O 開裂が起こる経路よりも **c** を与える経路の方が活性化障壁は低く, 正しく生成物のみが得られるという実験事実も再現できた。尚, 反応全体を通して錯体 **1,2** とともに反応の律速段階はシクロ環化により **a** から **b** が生成するところであった。計算結果の詳細は当日報告する。

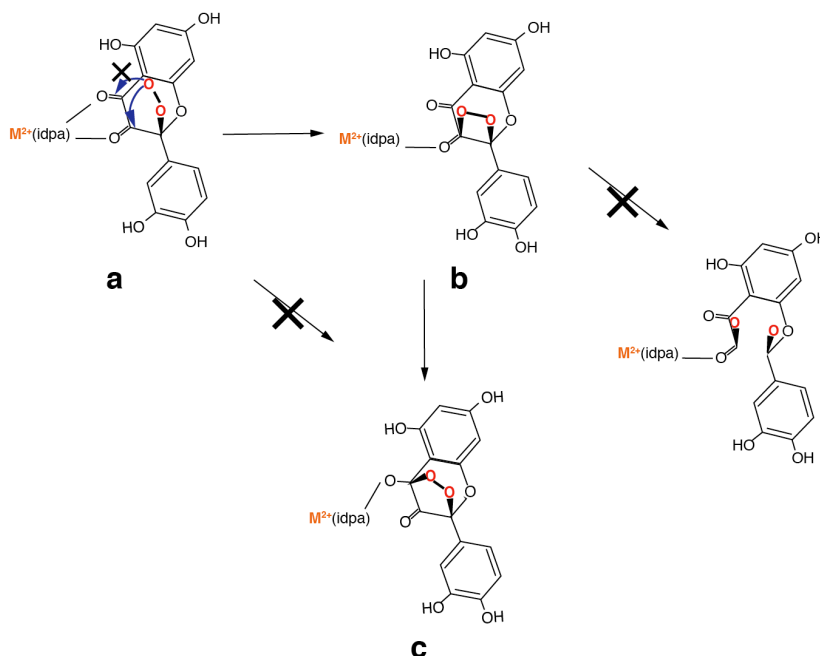


図 2 錯体 **1,2** と酸素分子との反応における主要な中間体

【参考文献】

- [1] R. A. Steiner et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99, 16625 (2002); E. I. Solomon et al. *Chem. Rev.* 114, 3659, 2014.
- [2] J. S. Pap et al. *Coord. Chem. Rev.* 254, 781 (2010); P. E. M. Siegbahn, *Inorg. Chem.* 43, 5944 (2004).
- [3] T. Saito et al. *J. Phys. Chem. B* 119, 6952 (2015).
- [4] R. Jastrzebsiki et al. *Chem. –Eur. J.* 20, 15686 (2014); C. J. Knoot et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 388 (2015).
- [5] E. Balogh-Hergovich et al. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2287 (2002).