

1. 序

蛋白質が生体中で様々な機能を発現するために、金属を利用する例は少なくない。これらは金属蛋白質と呼ばれ、触媒設計の観点からも非常に興味深いターゲットとして注目されてきた。しかしながら、これまではモデル化合物やアミノ酸置換による研究が主流であり、生体では利用されない金属イオンの導入や、合成金属錯体の反応場として積極的に蛋白質の内部空間を利用する試みは、ほとんど行われてこなかった。そこで我々は、蛋白質を「精密な化学反応場を提供する分子基盤」としてとらえ、蛋白質の持つ構造的、動的特徴を生かした、金属イオンの関与する様々な化学システムの構築と体系化に取り組んでいる。蛋白質のもつ緻密な機能と構造を化学的に理解することによって、(1) 蛋白質の提供する空間が様々な配位構造をもつ金属錯体を容易に取り込む能力を持つこと、(2) その複合化によって、溶媒中で不活性だった金属錯体を活性化することができることを明らかとしてきた。特に、我々の開発した非共有結合的な錯体挿入法は、アミノ酸の化学修飾等を必要とせず、多様な蛋白質空間に応用可能である。そこで、蛋白質超分子から構成されるナノオーダーの空間を利用した有機金属錯体の活性化を目指した。

2. フェリチン内部空間を利用した酵素反応設計

鉄貯蔵蛋白質であるフェリチンは、サブユニットが24個複合化した球状蛋白質で内部に直径8nmの空間を有する (Figure 1 a, b)。フェリチンには外部と内部をつなぐチャンネルが存在し、金属イオンや有機分子はこれらのチャンネルを通過し内部に取り込まれる。我々はこれまで、フェリチン内部空間でPdクラスターを構築し、フェリチンチャンネルの大きさによる基質のサイズ選択的水素化反応を達成した¹。これは、フェリチン内部空間が化学反応場として有用であることを示している。そこで次に、フェリチン内部空間の特異的部位に複数の金属錯体を配置し、閉鎖空間内での触媒反応を行うことで金属錯体の機能制御を目指した。まずは、重合反応を触媒するRh(nbd)(nbd = norbornadiene) 錯体をフェリチン内部に挿入し、Rh(nbd)/フェリチン複合体の構造決定と複合体を用いた重合反応を行った (Figure 1 c)。

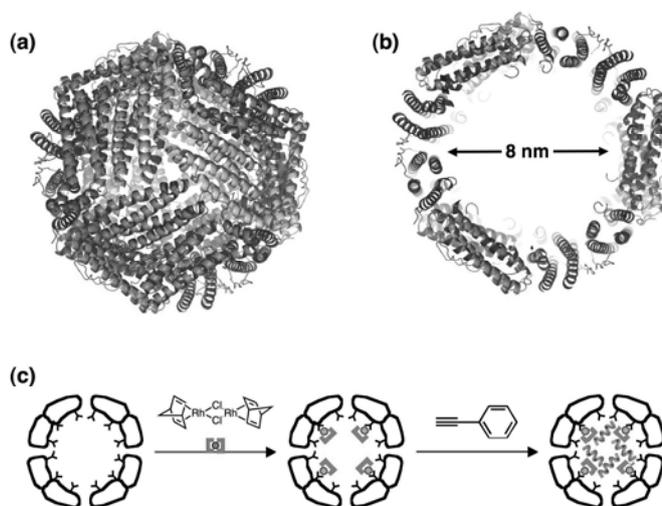


Figure 1 フェリチン(a)24量体 (b)内部空間の構造 (c)ロジウム錯体の挿入とフェニルアセチレンの重合反応

3. Rh(nbd)•apo-Fr の結晶構造解析

SPring-8(BL41XU)による分解能 1.8Å の構造解析からは、Rh(nbd)•apo-Fr にはフェリチンモノマーあたり 3カ所、フェリチン1分子で 72カ所のロジウム錯体結合サイトが観測された (Figure 2)。結合サイト 1(Rh1)は、3回対称軸にある His114、Cys126、Glu130、結合サイト 2(Rh2)は内部表面の His49、Glu53、His173、サイト 3(Rh3)は Cys48、Glu45 がそれぞれロジウムに配位している (Figure 2)。Rh3 はこれらのアミノ酸の他に nbd 配位

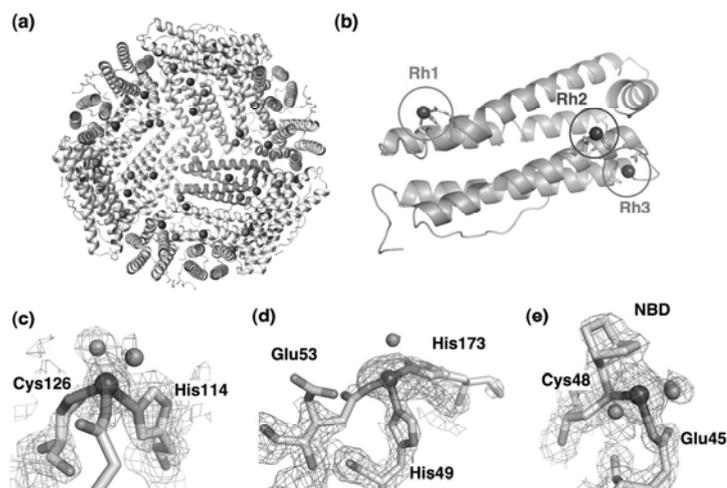


Figure 2. Rh(nbd)•apo-Fr の結晶構造 (a)全体構造 (b)サブユニット (c)-(e)Rh 結合サイト (Rh1-3)

子がロジウム錯体に配位しており、電子密度から Cys48 と nbd が共有結合していることがわかった。Rh 錯体は複数のアミノ酸残基によって形成される結合サイトに配位し、フェリチン内部に固定化されていることが明らかとなった。

3. Rh(nbd)•apo-Fr を用いたフェニルアセチレンの重合反応

Rh(nbd)•apo-Fr 複合体を用いてフェニルアセチレンの重合反応を行った。反応前後、アポフェリチンの G200 ゲル濾過の溶出曲線では、蛋白質由来の 280nm とポリフェニルアセチレン由来の 383nm の吸収が同時に溶出し、反応前の複合体、アポフェリチンと溶出時間が同じことから、重合反応はフェリチン内部で進行し、反応後も 24 量体を維持していることがわかった。フェリチン内部で生成したポリマーは、Rh(nbd)錯体の場合に比べ(M_n : 63700 ± 4000, M_w/M_n : 21.4 ± 0.4)、狭い分子量分布を持つ(M_n : 13100 ± 1500, M_w/M_n : 2.6 ± 0.3)。これは、限られた空間内のフェリチン内部に取り込まれるモノマーの数が限定されるためだと考えられる。

以上より、ナノ空間を有するフェリチン内部の特定な結合サイトに Rh(nbd)を固定化することで、フェリチン内部での重合反応を達成し、錯体の場合に比べ狭い分子量分布を持つポリマーが得られた。本研究の結果は、様々な金属錯体への応用が可能であり、フェリチン内部表面を利用した不斉反応などへの展開も視野に入れた研究を進めている

参考文献 1. T. Ueno, M. Suzuki, T. Goto, T. Matsumoto, K. Nagayama, Y. Watanabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2527-2530.

謝辞 本研究は名古屋大学大学院理学研究科 渡辺芳人教授の下、科学研究費補助金、さきがけ研究 (JST) より支援を受けて進めています。また、共同研究者の JASRI/SPring-8 の高田昌樹主席研究員、平田邦生博士、名古屋大学の八島栄次教授、森野一英助手にお礼申し上げます。