

# 量子化学計算による生物無機化学へのアプローチ

(九大先導研) 吉澤一成

生物無機化学は化学と生物学の境界に位置する最先端科学分野である。呼吸、代謝、窒素固定、光合成、発生、神経伝達、筋収縮、シグナル伝達、毒物に対する生体防御など、重要な生体内化学反応には遷移金属イオンが多くの場合関与している。昨今、量子化学計算から生物無機化学にアプローチすることが可能になりつつある。我々は $\text{FeO}^+$ 活性種やメタンモノオキシゲナーゼによるメタンの水酸化の研究を行ってきた[1,2]。これらの研究を土台に最も代表的な酸化酵素であるシトクローム P450 の反応機構の研究を行った[3]。シトクローム P450 は多くの脂肪族分子の一原子酸素添加反応を触媒するヘム酵素である。なかでも P450cam は立体、位置選択的にカンファーを 5-*exo*-hydroxycamphor に転換し、その構造と反応については多くの実験例がある。カンファーの 5 位の水素引き抜きの活性化エネルギーは 2 重項、4 重項のそれぞれについて 23.8 kcal/mol、21.4 kcal/mol と高い。この計算結果からは P450 による高いエネルギー障壁を有するヒドロキシル化が生理的条件下で起こることがうまく説明できない。そこでヒドロキシル化の前段階である酸素分子の活性化に注目することにした。Sligar らによるプロトンリレーモデルに基づいて、酸素分子のプロトン化のエネルギーを算出してみると、この化学反応が顕著な発熱過程であることが分かった。この過程の大きな余剰エネルギーを考慮に入れると、次の段階のヒドロキシル化はエネルギー的に極めて容易に起こることが予想される。このことからヒドロキシル化の活性種である鉄オキソ種が実験的に捕捉されない理由が理解できる。

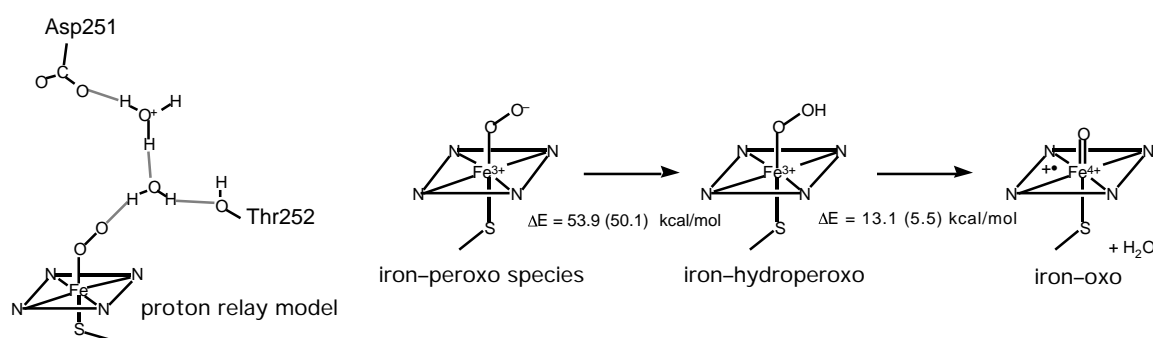


Figure 1. Proton relay model for P450cam proposed by Sligar et al. and calculated energetical change in the process.

[1] K. Yoshizawa, Y. Shiota, and T. Yamabe, *Chem. Eur. J.*, **3**, 1160 (1997); *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 564 (1998); *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 147 (1999); Y. Shiota and K. Yoshizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12317 (2000). [2] K. Yoshizawa and R. Hoffmann, *Inorg. Chem.*, **35**, 2409 (1996); K. Yoshizawa, T. Ohta, T. Yamabe, and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12311 (1997); K. Yoshizawa, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **3**, 318 (1998); K. Yoshizawa and T. Yumura, *Chem. Eur. J.*, **9**, 2347 (2003). [3] K. Yoshizawa, Y. Kagawa, and Y. Shiota, *J. Phys. Chem. B*, **104**, 12365 (2000); K. Yoshizawa, T. Kamachi, and Y. Shiota, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9806 (2001); T. Kamachi and K. Yoshizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4652 (2003).