

Title	加水分解酵素の活性中心モデルとしての複核ニッケル(II)および銅(II)錯体の研究
Author(s)	赤木, 史生
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42520
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	赤木史生
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 15972 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科化学専攻
学位論文名	加水分解酵素の活性中心モデルとしての複核ニッケル(II)および銅(II)錯体の研究
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木晋一郎 (副査) 教授 海崎 純男 教授 今野 巧

論文内容の要旨

金属複核構造を活性中心に持つ酵素、ウレアーゼとホスホトリエステラーゼは、基質や金属イオンの種類は異なるが、加水分解酵素である点や活性中心構造の特徴において類似性が高い。2つの酵素における活性中心構造と酵素反応との関連性についての知見を得るため、酵素の活性中心をモデル化した複核金属錯体による一連の研究を行った。第1章では、研究の背景と目的を記した。

第2章において、酵素活性中心にみられるカルバメート架橋の生成機構、および構造・物理化学的性質におよぼす影響を $\text{Me}_4\text{-tpdp}$ (N, N, N', N' -tetrakis{(6-methyl-2-pyridyl)methyl}-1,3-diaminopropane-2-olate) を含むカルバメート架橋銅(II)複核錯体を合成し、検討した。その結果、金属イオンに配位した炭酸水素イオンがアミノ基と反応することにより、カルバメート架橋が生成すること、およびカルバメート架橋は、酵素活性部位の構造保持のための構造因子としての働きをしていることが推測された。

第3章において、非等価な酵素活性中心構造の精密モデル化のため、 $\text{Me}_4\text{-tpdp}$ のメチル基の数を変えることにより非対称化した $\text{Me}_2\text{-tpdp}$ (N, N -bis{(6-methyl-2-pyridyl)methyl}- N', N' -bis(2-pyridylmethyl)-1,3-diaminopropane-2-olate)、あるいは1,3-diaminopropane骨格の長さを変えることにより非対称化した $\text{Me}_4\text{-tpdb}$ (N, N, N', N' -tetrakis{(6-methyl-2-pyridyl)methyl}-1,4-diaminobutane-2-olate) を用いてニッケル(II)複核錯体の合成を試みた。その結果、 $\text{Me}_4\text{-tpdp}$ 錯体でニッケルイオン間を架橋していた酢酸イオンが、 $\text{Me}_2\text{-tpdp}$ 錯体では一方のニッケルイオンにキレート配位するという構造変化が起こること、 $\text{Me}_4\text{-tpdb}$ 錯体では、ニッケル複核構造に歪みが生じ、2つのニッケルイオンのうちひとつは5配位、もうひとつは6配位という配位環境の大きな変化が起こることが結晶構造解析より明らかになった。

第4章において、ウレアーゼによる尿素加水分解反応機構の詳細を調べるため、ニッケル錯体によるモデル研究を行った。尿素配位ニッケル複核錯体の結晶構造解析の結果、尿素は一方のニッケルにカルボニル酸素で配位していた。尿素エタノリス反応はプロトン供与体の存在下で加速された。また、アセタール生成反応において、非対称な錯体の触媒活性は対称な錯体のもより著しく低下した。これらの結果よりウレアーゼの反応中間状態における尿素的配位様式、尿素的加溶媒分解の一般酸による加速、その反応において2つの反応種の配向が重要であることが類推された。

第5章において、リン酸エステル加水分解活性に対する金属イオンおよび複核構造の影響を調べるため、対称なニッ

ケル (II) および銅 (II) 錯体、非対称なニッケル (II) 錯体によるリン酸ジエステル加水分解反応の速度論的解析、および反応中間体となる、リン酸ジエステルの配位した錯体の構造を求めた。その結果、対称な $\text{Me}_4\text{-tpdp}$ を持つ 6 配位構造のニッケル複核錯体の反応性は同じ配位子を持つ 5 配位構造の銅錯体のものより高く、リン酸エステルの加水分解反応の触媒作用について、基質と求核試剤 (OH^-) の両方を結合できる金属イオンの構造が重要であることが判明した。さらに、非対称な $\text{Me}_2\text{-tpdp}$ 錯体によるリン酸ジエステル加水分解速度は対称な、 $\text{Me}_4\text{-tpdp}$ 錯体と比較して 2 倍、非対称な $\text{Me}_4\text{-tpdb}$ 錯体の加水分解速度は対称なものの $1/100$ であり、複核錯体における 2 つの金属イオンの電子密度の偏り、および基質と求核試剤が近接するための方向性が加水分解反応に重要であることが示唆された。

以上、本論文で金属複核構造を有する活性部位を持つ加水分解酵素の活性部位構造と機能の関連性に関する知見が得られた。本研究の結果は、単に加水分解酵素の理解にとどまらず、金属複核構造を持つ金属酵素の理解、加水分解機能を有する新規な触媒開発、金属錯体に関しての基礎的なデータとしても有用なものであろう。

論文審査の結果の要旨

金属複核構造を活性中心に持つ酵素、ウレアーゼやホスホトリエステラーゼは、基質や金属イオンの種類は異なるが、共に加水分解酵素である点や、活性中心構造の特徴などの点で類似性が高い。赤木史生君はこれらの酵素の活性中心モデルとして、ニッケル、亜鉛、銅を含む複核金属錯体を合成し、リン酸エステルの加水分解反応や尿素やアセトンのアルコリシス反応が、ニッケルイオンにより強く触媒されることを見出した。これは従来のもので異なって、新しい知見である。また、モデル系で得られた事実は、上の 2 つの酵素においてもニッケルイオンが高活性を示す点と類似しており、モデル錯体を通して酵素反応機構を議論することができることを明らかにした。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値あるものと認める。