

工学研究科応用化学専攻 物質機能化学講座構造有機化学領域

教授: 林 高史 助教: 松尾 貴史

URL: <http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~hayashiken>

E-mail: thayashi@chem.eng.osaka-u.ac.jp



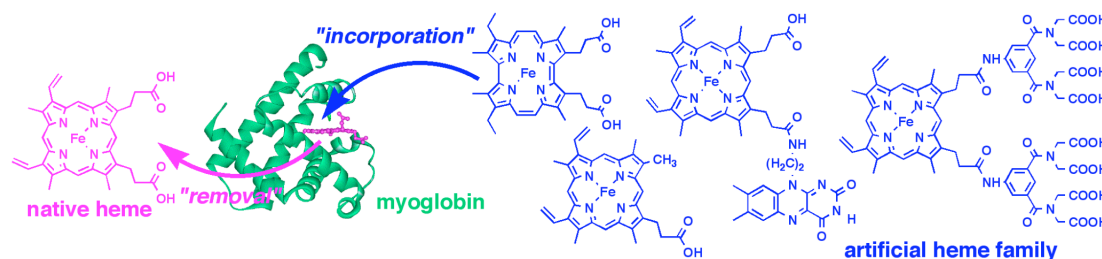
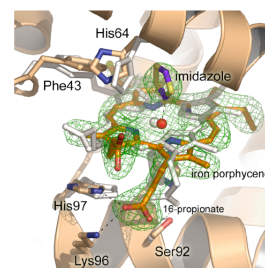
「応用生物無機化学」の開拓をめざして

生体内に存在するタンパク質の約3分の1を占める「金属タンパク質」は、含まれる金属の反応性と、アミノ酸部分から構成されるタンパク質マトリクス環境が融合して、さまざまな生理的機能を発揮している。我々の研究グループでは、主にポルフィリン鉄錯体を補欠因子とするヘムタンパク質に着目し、その基礎的メカニズムを解明するとともに、構造的・反応論的知見を基とした「ヘムタンパク質のバイオエンジニアリング」、「新規な生体材料の開発」を実施している。生体内に数十種類存在するヘムタンパク質は、電子移動、酸素貯蔵・運搬、ガスセンサー、触媒反応に関与する重要なタンパク質群であり、従来の遺伝子学的手法による変異体作成と並んで、補欠因子の化学修飾が重要な研究アプローチである。そこで、補欠因子の基本構造であるポルフィリンおよびその類縁体の化学的特性にも着目し、その基礎的性質を明らかにするとともに、デザインされた補欠因子を合成し、これをタンパク質と融合させる研究手法により、錯体化学・有機合成化学・タンパク質化学をベースとする次世代の研究領域としての「応用生物無機化学」の開拓をめざしている。



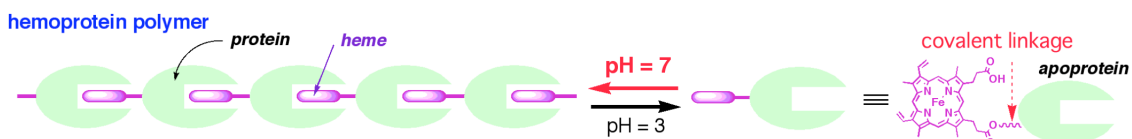
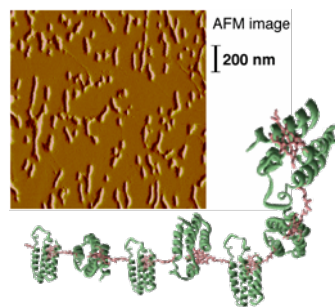
ヘムタンパク質の機能変換・機能解明

生体内に存在するミオグロビンやヘモグロビン、シトクロム P450 などは、機能は異なるものの、共通の補欠因子であるヘムbを持っており、タンパク質内に非共有結合的に保持している。従って、分子設計を基に合成された「合成ヘム」と置換する「再構成法」が可能であり、アミノ酸置換による遺伝子学的手法とは別のアプローチで機能変換することができる。我々は、このことを利用して、さまざまな「合成ヘム」を有機化学的に合成し、ヘムタンパク質への導入に成功している。本手法により、例えば、酸素貯蔵機能を持つミオグロビンの機能向上、酸化触媒酵素や電子移動反応を担うタンパク質への機能変換、再構成ミオグロビンによる内分泌攪乱化学物質の効率的分解が可能であることを明らかにしている。また、補欠因子置換は、遺伝子学的変異体作成と並んで、タンパク質機能そのものを解明する方法としても有用であることを示し、研究対象とするタンパク質は、ミオグロビンだけでなく、ヘムタンパク質全般にわたっている。



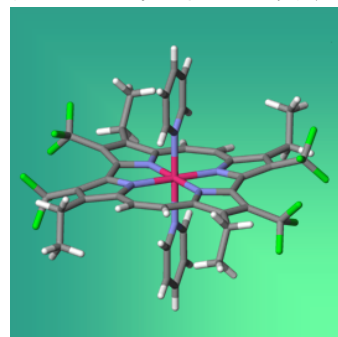
ヘムタンパク質集合体の超分子化学

タンパク質は、分子量1万以上の分子量分散のないアミノ酸ポリマーである。また、ヘムタンパク質中のヘムは、 10^{10} - 10^{15} M⁻¹程度の適度な結合定数で固定化されており、pH変化などの外部刺激によって結合・解離する。我々は、このことに着目し、ヘムをインターフェイスとして、タンパク質1分子を「モノマー」とするヘムタンパク質自己集合体、すなわち「ヘムタンパク質ポリマー」の創製に取り組んでいる。ヘムタンパク質ポリマーは、ヘムの結合・解離挙動によって、解離状態ではタンパク質1分子として機能し、タンパク質ポリマーとして構成されたときは、タンパク質1分子が持つ機能が集約され、その機能がより増強されたユニークな外部応答型生体材料として利用できる可能性を秘めている。



ユニークなポルフィリノイドの化学

ヘムの基本骨格であるポルフィリンは、4つのピロール環を含むテトラピロール系配位子であり、その金属錯体は、ヘムタンパク質メカニズム解明のモデル化合物として、また、さまざまな有機反応の触媒として利用されている。また、ポルフィリン類縁体は、配位子の構造を少し変えただけで、その化学的性質が大きく変化するまさに「化学者を魅了する錯体」である。我々は、ポルフィセンなど、バラエティーに富んだ**金属ポルフィリン構造異性体**を合成し、その分子構造・反応性を検討している。そして、ポルフィリンでは見られない特異的な反応性を明らかにし、ヘムタンパク質への導入も試みている。更に、配位子の軌道レベルを巧みに制御することにより、金属ヒドリド錯体、金属-ヘテロ原子結合の創製など、**インターエレメント化学**の見地からの研究を遂行している。



代表論文 (2005-2007)

- (1) Porphyrinoid Chemistry in Hemoprotein Matrix: Detection and Reactivities of Iron(IV)-Oxo Species of Porphycene Incorporated into Horseradish Peroxidase, Takashi Matsuo, Dai Murata, Yoshio Hisaeda, Hiroshi Hori and Takashi Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
- (2) Supramolecular Hemoprotein Linear Assembly by Successive Interprotein Heme-Heme Pocket Interactions, Hiroshi Kitagishi, Koji Oohora, Hiroyasu Yamaguchi, Hideaki Sato, Takashi Matsuo and Takashi Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **129** (34), 10326-10327 (2007).
- (3) Structure and Ligand Binding Properties of Myoglobins Reconstituted with Monodepropionated Heme: Functional Role of Each Heme Propionate Side Chain, Katsuyoshi Harada, Masatomo Makino, Hiroshi Sugimoto, Shun Hirota, Takashi Matsuo, Yoshitsugu Shiro, Yoshio Hisaeda and Takashi Hayashi, *Biochemistry*, **46** (33) 9406-9416 (2007).
- (4) Crystal Structure and Peroxidase Activity of Myoglobin Reconstituted with Iron Porphycene, Takashi Hayashi, Dai Murata, Masatomo Makino, Hiroshi Sugimoto, Takashi Matsuo, Hideaki Sato, Yoshitsugu Shiro and Yoshio Hisaeda, *Inorg. Chem.*, **45** (26) 10530-10536 (2006).
- (5) Construction of Glycosylated Myoglobin by Reconstituted Method, Takashi Matsuo, Hirokazu Nagai, Yoshio Hisaeda and Takashi Hayashi, *Chem. Commun.*, 3131-3133 (2006).
- (6) Preparation and O₂ Binding Study of Myoglobin Having a Cobalt Porphycene, Takashi Matsuo, Takashi Tsuruta, Keiko Maehara, Hideaki Sato, Yoshio Hisaeda and Takashi Hayashi, *Inorg. Chem.*, **44** (25), 9391-9396 (2005).
- (7) Unusual Ligand Discrimination by a Myoglobin Reconstituted with a Hydrophobic Domain-Linked Heme, Hideaki Sato, Masahiro Watanabe, Yoshio Hisaeda and Takashi Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (1), 56-57 (2005).