

5 天然物生合成経路の理論解析と創薬化学研究への応用

内山 真伸

【目的】「天然物」は、微生物や動植物の持つ生合成のダイナミズムが作り出す多彩な化学構造と機能を持つ有機分子群である。多種多様な天然物の骨格は、(生合成) 酵素内部での複雑な多段階連続反応によって生合成される。しかも、いくつかの酵素は、現在の有機化学では難しいとされる反応さえ簡単に触媒してしまう。ここで得られる知見は、新反応開発にとっても、大変興味深い。生合成は、一般に多段階にわたる連続反応を、緻密に、正確に、短時間で、効率的に行う。このことは同時に、“反応性が高く” “寿命が短い” “手に取り出せない” 各種中間体の単離・構造決定や生合成機構の全貌解明が非常に難しいことを示している。一般に、実験化学では、反応機構を明らかにするために、同位体標識化合物のトレーサー実験を行ったり、生合成の各段階を触媒する酵素を単離精製してその性状を調べたり、あるいは速度論的な実験を行う。これらは、反応(生合成)経路に関する情報、すなわち中間体の構造、あわよくば反応遷移状態に関する情報を得ることを目的としている。遷移状態は、化学変換に決定的な役割を果たすからである。しかしながら、実験的手法では、遷移構造を直接『見る』ことはできない。唯一、その姿を直接『見る』ことができる方法が『計算化学』である。計算機ならびに理論手法の発達により大規模系のシミュレーションも可能となりつつある計算化学は、実験困難な化学現象を予測できるポテンシャルを秘めている。そこで本研究では、計算化学的手法を基盤として、当研究グループが独自に開発してきた『遷移構造解析』『反応経路自動探索法』などを駆使して、未解明生合成経路の全容解明を目指し研究を行った。遷移状態を正確に理解することで、これまで理論的な解明が遅れてきた「多段階連続反応」「触媒反応」である生合成の未解明機構解析に挑んだ。

【方法】本研究で用いたすべての計算は、Gaussian16 プログラム上で行い、必要に応じて GRRM11 プログラムを援用し行った。

【結果】本研究を通じて、①「Brasilane 型構造生合成のカラクリ(異常な連続骨格転位反応)(図)」を解明し、また共同研究にて、②インドールジテルペンにおける「Lolitremane 骨格形成(ラジカル機構による立体選択的環化反応)」、③「Shimalactone 生合成におけるダブルピシクロ環化反応における生合成の謎(立体選択性に酵素は必要なのか?)」、ならびに④「PreaspterpenoidA の生合成経路に 2 級カチオンは本当に現れるのか?」などを明らかにすることができた。本研究を通じて、理論計算が生合成機構解析にも極めて有効なツールとなることを示せたと考えている。経験と実測を得意とする『実験化学』に、理論を武器とする『計算化学』が加わると、生合成研究に新たな世界が拓けると信じている。理論計算によって得られる三次元構造や立体電子構造は実験化学者の直感を刺激し、また計算化学により思いがけない未知の構造や機構と出会うこともある。理論と実験の協奏により、「超連続」「触媒」反応である生合成経路・遷移状態を正確に理解することで、新たな天然物化学研究を展開したいと考えている。

本研究により明らかになった Brasilane 型構造生合成における異常な連続骨格転位反応

