

【目的】 人類が生活していく上で必要な「衣・食・住」は、植物や微生物が作り出す天然有機化合物（以下、天然物）に支えられている。例えば、カイコが生産するフィブロイン（ポリペプチド）は絹として使われ、植物の生産する天然ゴムはタイヤなど様々な工業製品に使われている。さらに、植物や菌類によって生産されるテルペン化合物は、医薬品、接着剤、プラスチックの改質剤、香料、洗浄剤、電子材料等、あらゆる分野の製品に応用されており、社会の基盤を支えている。そのため、新奇天然物の発見は衣食住の充実や新規材料の開発に直結する。しかし、天然資源の枯渇が問題となっている現代において、新奇天然物の発見やその安定供給は困難となっており、化学者に知恵と打開策が求められている。天然物化学・生合成研究の新たなチャレンジ：20世紀に入り、バイオテクノロジーの進歩と相まって様々な天然物の生合成遺伝子・酵素が発見された。さらに近年、人工的に生合成経路を再構築する合成生物学的手法が注目を集めている。植物など成長の遅い生物種の生合成遺伝子を大腸菌などに導入（異種発現）することにより、大量かつ安定的に天然物の安定供給が行えると期待されている。しかし、新奇天然物の効率的創出法は未だ存在しない。これは、従来の実験科学を主とする研究手法では酵素反応機構や基質認識メカニズムを完全に解明することが困難であることが大きな要因であり、このことが生合成遺伝子の二次利用を阻んでいる。そこで本研究では、理論と実験の両輪により、酵素反応機構を明らかにし、天然物がどのようにして構造多様性を創出しているのかを明らかにすることを目的とした。

【方法】 すべての計算は、Gaussian 16 パッケージを使用して行った。構造最適化は、M06-2X/6-31+G (d,p) を用いて行った。最適化と同じ計算レベルでの振動数計算を行い、すべての中間体が虚振動を持たないこと、各遷移状態が単一の虚振動を持つことを確認した。すべての遷移状態の IRC (Intrinsic Reaction Coordinate : 固有反応座標) 計算は、Gaussian 16 に基づく GRRM17 で実施した。

【結果】 本研究課題では、spiroalbatene、scalarane、peniroquesine という 3 種のテルペン化合物の生合成反応機構を、計算化学的手法を用いることにより解析した。Spiroalbatene 生合成では、cyclopropylcarbinyl cation という非古典的カチオン種が中間体として存在することが予想されていた。しかし、計算の結果そのような非古典的カチオン種は生成しないことが明らかとなった。また、詳細な解析の結果、その制御がどのように行われているのかについて明らかにすることが出来た。Scalarane 型セスタテルペノイドの生合成反応機構解析では、ステロイド骨格における 7 員環生成機構のメカニズムを明らかにした。遠隔位に存在する Me 基によって協奏性と活性化エネルギーが制御されていることも明らかにした。また、peniroquesine 生合成では、複雑な骨格転位反応のメカニズムについて明らかにすることが出来た。

計算化学を用いた天然物生合成機構の解明

