

所属機関名

山梨大学

職名・氏名

特任助教・佐藤玄

本研究助成期間中に、Scalarane 型セスタテルペノイドの生合成経路の解明とジテルペン化合物 Spiroalbatene の生合成反応機構の解析に取り組んだ。1 件の論文発表 (*Chem. Eur. J.*, **2022**, 29, e202203076.) と 4 件の学会発表にて研究成果を発表した。

Scalarane 型セスタテルペノイドは、Salmahyritisol A、similan A、hippospongide A などが知られている海洋由来テルペノイド化合物である。その生合成機構については、数通りの予想生合成経路が提唱されており、詳細な反応機構は謎とされてきた。そこで、我々は計算化学的手法を用いてその生合成経路の詳細を明らかにすることにした。

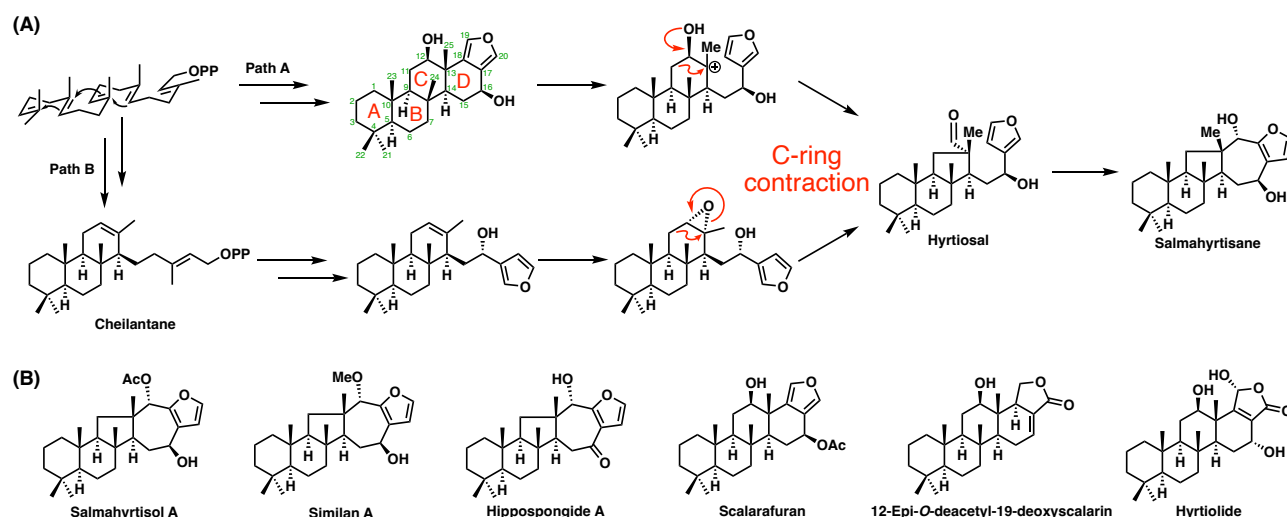


図 1. Scalarane 型セスタテルペノイド生合成の予想反応経路と類縁体天然物

本研究では、5 環性骨格形成以降の環拡大・縮小反応の反応機構の詳細について検討を行った。DFT 計算を用いて詳細に解析を行ったところ、図 2 に示すように遠隔位にある Me 基が活性化エネルギーの制御と反応の協奏性の制御に重要であることが分かった。この部分の Me 基を消去すると、カルボカチオン中間体が不安定となり活性化エネルギーが高くなり、また競争反応へと変化することが明らかとなった。一方、この Me 基を *i*Pr 基へと変換すると、活性化エネルギーが低下することが明らかとなった。本研究から C24 位の Me 基が scalarane 型セスタテルペノイドにおける 7 員環骨格形成に深く関与していることが示唆された。今後は、この Me 基の固定に関与しているのテルペン環化酵素のアミノ酸残基を明らかにし、酵素機能の合理的改変へと繋げていく予定である。

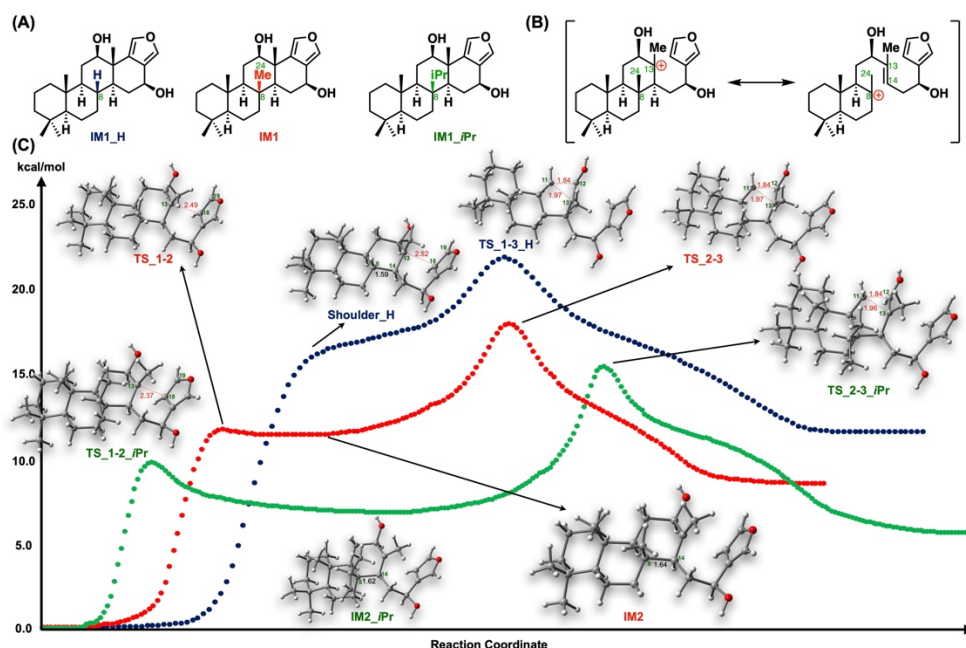


図 1. Scalarane 型セスタテルペンの環拡大反応の検討

また、ジテルペン化合物 spiroalabatene 生合成についても DFT 計算を用いて反応機構解析を行い、当初の予想生合成経路とは異なる 3 つの新たな知見を得ることに成功した。詳細については、現在論文投稿中のため掲載を控える。

近年、AI の進化によりタンパク質デザインの分野に大きな変化が起きている。今後は、RFDiffusion や Alphafold2 を活用することにより、酵素機能のリデザインに取り組んでいく予定である。計算化学を用いてデザインした新規酵素の機能評価を生化学実験的手法を用いて行い、新たな天然物化合物の創出に取り組んでいきたいと考えている。