

天然物生合成におけるラジカル環化酵素の同定と触媒機構解析

(東大院薬¹⁾) ○牛丸 理一郎¹

Enzymatic radical-mediated cyclization reactions in natural product biosynthesis (¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo) ○Riichiro Ushimaru¹

Most medicinal natural products contain cyclic structures that are essential for their bioactivities. However, how structurally unusual cycles are formed during natural biosynthesis has not been fully examined. To better understand the cyclization mechanisms in nature, we recently investigated several biosynthetic pathways of complex secondary metabolites such as albomycins, belactosins, hormaomycins, and scopolamine. It is demonstrated that the key cyclization steps during the biosynthesis are catalyzed by enzymes via radical mechanisms.

Keywords : Natural product biosynthesis; Cyclization; Enzyme mechanism

病気の予防や治療に使用される医薬品化合物の多くは天然物に由来しており、そのほとんどが生物活性発現において重要な役割を果たす環状構造を有している。異種宿主を利用した天然物生合成経路の再構築や変異導入に基づく生合成酵素の触媒機能改変は新規生物活性物質を効率的に創製するための有力な手段である。しかしながら、生合成システムを最大限利用するためには生合成経路の解明と酵素反応の反応機構解明が必須である。特に、分子の形や柔軟性を規定する環状構造の生成機構の理解は重要であるものの、天然物にみられる複雑環構造の中には、比較的 understanding の進んでいるルイス酸・塩基触媒機構のみでは生合成が説明できないものも多く、その解明が待たれる。そこで、我々は複雑骨格天然物の特異な環構造に着目し、有機合成、遺伝子操作、反応速度論解析などを複合的に駆使することでその生合成を担う新規ラジカル環化酵素を同定しその反応機構を解明した。特に、チオヌクレオシド天然物アルボマイシン δ_2 の生合成においてチオフラノース環形成を触媒する新規酵素を同定した^{1,2)}。また、アルカロイド天然物スコポラミンのエポキシドを構築する非ヘム鉄酵素の反応機構解析を行い、鉄オキシ種や炭素ラジカル中間体の反応選択性を明らかにした^{3,4)}。最近では、ペプチド天然物であるベラクトシンとホルマオマイシンの生合成において直鎖状のニトロアルカン脱水素的に環化しニトロシクロプロパン環を与える新規非ヘム鉄酵素の同定し、反応機構解明を行なった⁵⁾。本講演ではこれらの研究結果の詳細について紹介する。

1) Ushimaru and Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2211.

2) Ushimaru et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3558.

3) Ushimaru et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7433.

4) Ushimaru et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1062.

5) Shimo et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 18413.