

擬似基質による生体触媒の反応場制御とガス状アルカン水酸化

(名大院理) 莊司長三

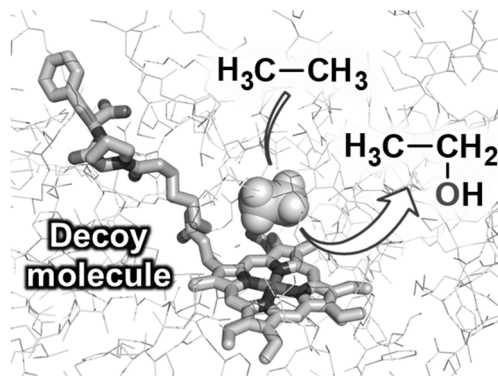
Hydroxylation of Gaseous Alkanes Catalyzed by Cytochrome P450BM3 Exploiting Decoy Molecules (*Department of Chemistry, Graduate School of Science, Nagoya University*)

○Osami Shoji

Cytochrome P450BM3 isolated from *Bacillus megaterium* has garnered much attention because of its high monooxygenase activity. In general, P450BM3 displays a high substrate specificity, exclusively catalysing the hydroxylation of long-alkyl-chain fatty acids while remaining inactive for small non-native substrates such as propane and benzene. However, it was observed that P450BM3 can be “fooled” into initiating hydroxylation of non-native substrates in the presence of dummy substrates (decoy molecules). Decoy molecules initiate the activation of molecular oxygen in the same manner as with long-alkyl-chain fatty acids and induce the generation of compound I, but the compound I hydroxylates gaseous alkanes and benzene because the decoy molecules are not oxidizable. We have demonstrated that various carboxylic acids modified with amino acids (*N*-acyl amino acids) as well as amino acid dimers having a completely different structure from fatty acids can serve as decoy molecules for efficient hydroxylation of gaseous alkanes and aromatic compounds.

Keywords : Cytochrome P450; Gaseous alkane; Decoy molecule; Hydroxylation

シトクロム P450BM3(P450BM3)は、巨大菌由来の長鎖脂肪酸水酸化酵素であり、長鎖脂肪酸のアルキル鎖末端部分を水酸化する機能を有する。P450BM3 は、長鎖脂肪酸以外の基質に対する活性が著しく低いため、野生型の P450BM3 は、ガス状アルカンやベンゼンなどの基質を含めて長鎖脂肪酸と構造が大きく異なる基質を水酸化することはできない。我々は、P450BM3 がカルボキシル基をもつ化合物を積極的に取り込む性質を利用して、P450BM3 を誤作動させるダミー（擬似）基質（デコイ分子）という新しい概念を提案した¹⁾。デコイ分子は、それ自体は酸化されないが、基質結合部位に中途半端に取り込まれる炭素数が少ないカルボン酸の一群である。デコイ分子とベンゼンなどの小分子基質が同時に P450BM3 の基質結合部位に取り込まれると、誤作動により酵素のスイッチが ON の状態になる。その結果、酸化活性種が生成され、さらに小分子基質の水酸化が引き起こされる。デコイ分子の改良を進め、第一世代デコイ分子のパーフルオロアルキルカルボン酸からジペプチド誘導体まで、1000 を超えるデコイ分子を合成し、これまでに報告されたすべての P450 によるガス状アルカンの水酸化活性を凌駕する活性を実現した。プロパン（50 気圧）の水酸化活性は毎分 2200 回転、エタン（50 気圧）の水酸化活性は、82.7 回転（触媒回転数 827 回転）に達した²⁾。



1. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52 (4), 925-934. 2. *ACS Catal.* **2020**, 10 (16), 9136-9144.