

課題名(タイトル):

天然化合物の絶対配置決定への計算科学的アプローチ

利用者氏名:

野川 俊彦

理研における所属研究室名:

環境資源科学研究センター ケミカルバイオロジー研究グループ

1. 【背景と目的】我々は、微生物や植物が生産する二次代謝産物を単離、構造決定し、その生物活性を確認することでその有用性を評価している。微生物二次代謝産物には農薬や医薬品などとして用いられているものも多く、天然化合物の探索研究は重要である。それら二次代謝産物は、多様な構造を有し多数の不斉炭素を含む複雑な立体構造を有するものが多い。その平面および相対立体配置の決定はNMRなどにより可能である。しかし、絶対立体配置の決定には通常合成化学的手法などを用いることが多く、比較的大量の化合物が必要である。しかし、天然物であるため得られる二次代謝産物は微量であることが多く、化学的手法を適用するための十分量を確保することが困難な場合が多い。また、絶対立体配置の決定は活性評価においても大変重要である。絶対配置の違いから全く異なる活性を示す場合もある。このようなことから化合物の絶対配置を限られたサンプル量で決定することが必要である。一方、最近ではコンピュータによる化合物の配座解析と、それをもとにしたスペクトルの高精度予測が可能になっている。そこで、我々の単離した有用二次代謝産物の円二色性 (CD) スペクトルを計算により予測し、実測値との比較を行うことで絶対配置の決定を行うことを目的とした。

2. 【方法】計算ソフトに Gaussian16 を用いて本研究を遂行した。NMR 等で相対立体配置を決定した低分子化合物について DFT 計算を用いて構造最適化を行った。得られた最適構造について TD-DFT 計算を用いて CD スペクトルの予測を行った。結果を実験値と比較することで、絶対立体配置の決定を行った。

3. 【結果】化合物に応じて汎関数および基底関数を適宜変更することで、実験値と非常に良好な一致を示す CD スペクトルを得ることができた。従来未決定であった絶対立体配置を決定することができた。

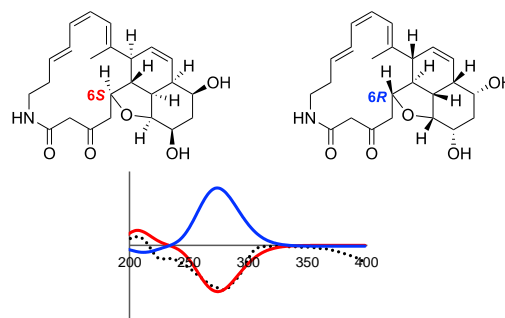


図. 計算および実測 ECD スペクトルの比較

4. 【まとめ】化学計算を利用することで、安定な配座を有する低分子化合物についてかなり精度よく CD スペクトルの予測が可能であることを確認できた。この方法により、量に限りのある天然化合物の絶対立体配置を効率よく決定することが可能である。

5. 【今後の計画・展望】低分子化合物の構造最適化とそれに続く CD スペクトル計算について基準となるようなプロトコルを構築することができたので、この方法をもとに他の低分子化合物について計算を行っている。しかし、化合物によっては実験値との相関が不十分である場合もあり、今後さらに計算の深度や基底関数などについて検討を行っていく予定である。今後、様々な化合物に適用することで構造の特徴に応じて、どのような基底関数が適切なのかなどについても検討していきたいと考えている。また、NMR ケミカルシフトの計算などにも取り組んでいきたい。

2020 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

T. Nogawa, A. Terai, K. Amagai, J. Hashimoto, Y. Futamura, A. Okano, M. Fujie, N. Satoh, H. Ikeda, K. Shin-ya, H. Osada, S. Takahashi, Heterologous expression of the biosynthetic gene cluster for verticilactam and identification of analogues, *J. Nat. Prod.* **83**, 3598–3605, 2020.

【口頭発表】

野川 俊彦、寺井 淳高、新家 一男、池田 治生、高橋 俊二、長田 裕之、放線菌異種発現による verticilactam 新規類縁体の生産と単離・構造決定、日本農芸化学会 2020 年度大会、2020 年 3 月、福岡(大会ホームページ上への掲載をもって発表成立)

【ポスター発表】

野川俊彦、寺井淳高、天貝啓太、橋本絢子、藤江学、佐藤矩行、池田治生、新家一男、長田裕之、高橋俊二、Verticilactam 生合成遺伝子クラスター異種発現による新規類縁体の単離と構造決定、第 62 回天然有機化合物討論会、2020 年 9 月、オンライン開催

【その他(著書、プレスリリースなど)】

2020 年 12 月 15 日プレスリリース: 遺伝子資源を化合物資源へ ー生合成遺伝子の異種発現による安定生産で実現ー