

人工生合成経路によるフッ素化天然物の産生

前島 希

近年の有機合成反応開発のひとつにフッ素の導入反応がある。フッ素は電気陰性度が全元素中最大であるため、導入することで分子全体の性質を大きく変えることができる。それでいて原子半径が水素とあまり変わらないほど小さいため、分子のサイズを大きく変化させることがない。このため、医薬品や有機電子材料などにフッ素を含む化合物の報告が増えており、フッ素導入反応のニーズも高まっている。しかしながら、天然物化合物についてはフッ素を含むものは極めて稀である。フッ素を天然化合物に導入することが可能となれば、より効果的な天然物由来の医薬品開発へつながる可能性がある。そこで著者らは、フッ化ポリケチドを生産するための人工的な生合成経路を構築した。

紹介論文

Expanding the Fluorine Chemistry of Living Systems Using Engineered Polyketide Synthase Pathways

Walker MC¹, Thuronyi BW², Charkoudian LK³, Lowry B⁴, Khosla C^{3,4,5}, Chang MC^{1,2}
Science **341**, 1089-1094 (2013)¹Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, Berkeley, USA.²Department of Chemistry, University of California, Berkeley, Berkeley, USA.³Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, USA.⁴Department of Chemical Engineering, Stanford University, Stanford, USA.⁵Department of Biochemistry, Stanford University, Stanford, USA.

要旨

フルオロ酢酸は生合成経路の存在が知られる唯一のフッ素化合物である。筆者らはこのフルオロ酢酸を用い、人工生合成経路の構築を行った。まず、ポリケチド化合物の原料である acetyl-CoA と malonyl-CoA のフッ素誘導体を合成する酵素を検討した。フルオロ酢酸耐性大腸菌が持つ acetate kinase (AckA) - phosphotransacetylase (Pta) がフルオロ酢酸から fluoroacetyl-CoA を作ることを発見し、acetyl-CoA carboxylase (ACCase) が fluoromaronyl-CoA を産生できることがわかった。また、別の経路として malonyl-CoA synthetase (MatB) は fluoromalonate から fluoromaronyl-CoA を生合成することがわかった。さらに、筆者らは keto synthetase (NphT7) と acetyl-CoA reductase (PhaB) を活用し fluoromaronyl-CoA を基質として反応を進行させることに成功し、DEBS_{Mod6}+TE と MatB を導入した大腸菌で fluoromaronyl-CoA を基質として 2-fluoro-2-desmethyltriketide (F-TKL) を得ることに成功した。

参考論文

D. E. Cane, C. T. Walsh, C. Khosla, *Science* **282**, 63-68 (1998)