

## 天然物探索への 1,4-付加反応の応用

野川俊彦

天然物は医薬品などの探索資源として今でも重要である。しかし、その探索方法は未だに従来からの活性をベースとしたものが主流であり、この方法では既知物質を再単離してしまうことが多々起こる。これでは時間や資源を有効に利用できているとは言い難い。我々の研究室でもフラクションライブラリーとデータベースを組み合わせた構造情報を指標とした探索方法や、複数の活性を組み合わせて用いるものなど、方法に少し変化を加えることで新規化合物の探索を行っている。今回紹介する論文は、化合物の構造上の特徴に着目し、その化学的な反応性を利用して化合物探索を行ったものである。このような方法は、目的とする構造または部分構造がはっきりとしている場合には有効である。さらにこの化学的な方法に構造から予想される遺伝子クラスターを有する菌株の探索を組み合わせることで、効率的に目的構造を有する化合物を探索する方法を構築している。この手法は、我々にもグループ間で連携することにより応用可能であると考えられる。このことから本論文を紹介することとした。

### 紹介論文

Nucleophilic 1,4-Additions for Natural Product Discovery

Courtney L. Cox, Jonathan I. Tietz, Karol Sokolowski, Joel O. Melby, James R. Doroghazi, and Douglas A. Mitchell\* (Department of Microbiology, University of Illinois at Urbana, USA)

*ACS Chem. Biol.*, **9** (9), 2014-2022 (2014)

### 要旨

微生物から新規化合物を探索する方法として、reactivity-based スクリーニングを構築した。この方法は、脱水アミノ酸すなわち、カルボニルまたはイミンにより活性化されたアルケンを含む代謝産物を、その反応性を利用して探索する方法である。このような部分構造を有する化合物は天然に幅広く分布している。市販品として入手可能なチオールやジチオトレイトール (DTT) などを用いた 1,4-付加反応によって、活性化アルケンを標識化することで化合物の選択を行った。検出は MS を用いて、反応を行っていないものと標識化したものとの差スペクトルにより行った。さらに、このラベル化法をバイオインフォマティクスの手法すなわち、構造から予想される遺伝子クラスターを有する株の探索方法と組み合わせることで、効率的に目的構造を有する化合物の探索が可能であった。そして、既知の天然物であるチオペプチドを用いて検証した。さらに、この方法を用いて新規化合物の探索を行い、400 の遺伝子クラスターより最終的に 23 の菌株を選択し、新規チオペプチド、cyclothiazomycin C を見出し、単離・構造決定した。