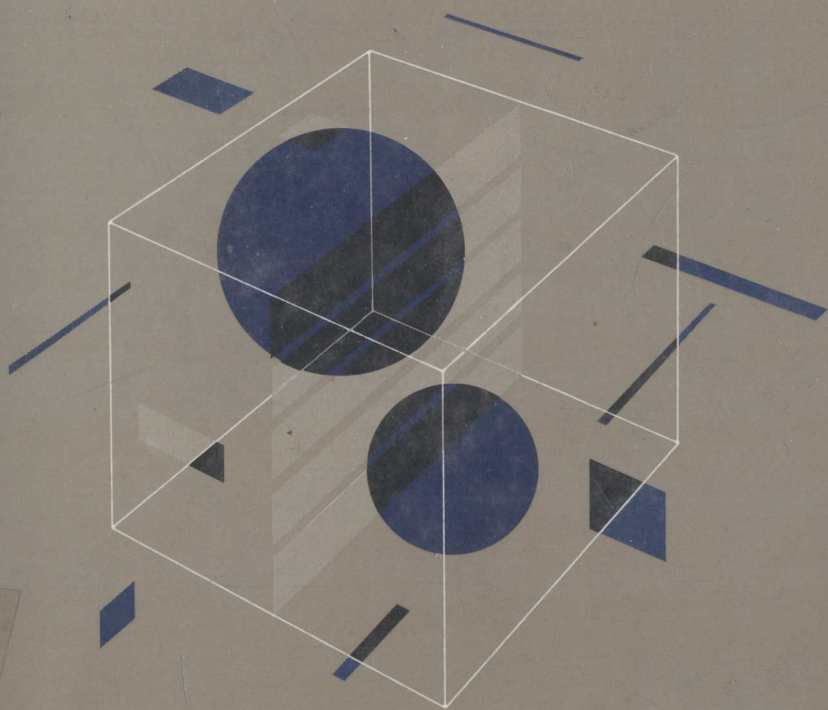


日本化学会編 新化学ライブラリー

生合成の化学

大岳 望著



大日本図書

生合成の化学

日本化学会編
新化学ライブラリー

大岳 望著



大日本図書



新化学ライブラリー
本巻担当編集委員

東京大学 大木道則
教 授
東京大学 露木孝彦
助 教 授

著者紹介

おお たけ のぼる
大 岳 望

1952年 東京大学農学部農芸化学科卒業
現 在 東京大学応用微生物研究所教授
専 攻 天然物質化学，生物有機化学，
生理活性物質(抗生物質)

新化学ライブラリー／生合成の化学

昭和61年9月20日 初版 第1刷発行

編 者 社団法人日本化学会
著 者 大 岳 望
発行者 佐久間裕三

発行所 大日本図書株式会社

〒104 東京都中央区銀座1丁目9-10
電話(03)561-8671～9 振替東京9-219

© 1986 N. Otake
Printed in Japan

共同印刷/宮田製本

¥ 81.00 元

ま え が き

生命科学の急速な発展によって、今まで明らかでなかった多くの生命現象が、つぎつぎと解明されてきた。このことは、生命現象を支えている種々の生理活性物質が、分子レベルで解明されてきたことと密接につながっていることを意味する。

おもに、微生物の生産する生理活性物質の研究を行ってきた筆者であるが、これら多様多彩の生理活性物質がどのようにして生体内でつくられるのかという疑問は、久しく抱き続けてきたところである。微生物の物質代謝能力はきわめて多彩でしかも能率的である。ペニシリン一つを例にとっても、カビのもつ合成能力は人間の到底及ぶところではない。生産菌なら数十時間でできるものを、人間でやればおそらく数百倍の時間がかかるのではなからうか。同じペニシリンでも7種類の同族体がつくられているのである。

生体反応がきわめてスムーズに、しかも選択的に複雑な構造をもった天然物質をつくり出す秘密はどこにあるのだろうか。このような疑問が、学問の体系として集大成されたのは、天然物質化学の発展に伴って行われてきたものである。とくに、トレーサー技術と近年の機器分析の大きな進歩に負うところが少なくない。しかも、従来生合成の研究は、生命の営みとして目に見えない部分が多く、そのために「原因と結果」があって中間段階の詳細が明らかでないものが多かった。最近では、その経過がだんだん分子レベルで解明されて、本当に複雑な化合物でもどのような反応によって生成するか、またどのような酵素が関与するかなど、その制御関係が明らかにされてきている。このような発展はさらに加速されるだろう。

とくに、強調したいのはバイオテクノロジーの最近の進歩である。生体における物質生産は、究極において遺伝子レベルで制御されているが、すでに微生物を使った多くの研究例で明らかにされているように、これを人為的に

制御することにも成功している。生合成の研究は、このような分野でも重要な役割を果たしていることが認識されなければならない。

本書は、生理活性物質の生合成をわかり易く解説することを目的として執筆したものであるが、書きあげて見ると難解なところが少なくない。筆者の非才によるものであるが、生合成経路を理解するために複雑な構造をもった化合物もできるだけ幅広く取り上げたので、御容赦願いたいと思う。じっさいに、随所にきわめてむずかしい構造式や難解なことばが出てくるが、このような構造式は、説明のためのもので完全におぼえる必要もない。要するに、われわれ生物界に存在する生合成経路のパターンを示すためのものであるから、そのように御理解願いたい。

本書の刊行にあたって、御協力をいただいた大日本図書㈱の遠藤敬子さんにお礼を申し上げる。

1986年7月

大 岳 望

新化学ライブラリー

編集委員

東京大学
名誉教授 向坊 隆

千葉大学
名誉教授 井上勝也

東京大学
教授 内田安三

東京大学
教授 大木道則

東京大学
教授 笛木和雄

も く じ

まえがき

1	緒論	1
1.1	生物における物質代謝	2
1.2	生合成研究の目的と意義	18
1.3	生合成の研究法	20
2	ポリケチド経路の生合成	27
2.1	ポリケチド経路とは何か	28
2.2	直鎖および脂環式化合物の生合成	32
2.3	ポリケチド経路による芳香環化合物の生合成	39
2.4	マクロリド抗生物質の生合成	50
2.5	ポリエーテル抗生物質の生合成	55
2.6	トロポロン化合物の生合成	58
3	イソプレノイド経路の生合成	63
3.1	メバロン酸経路とは何か	64
3.2	テルペノイドの生合成	68
3.3	ステロイドの生合成	85
3.4	カロチノイドの生合成	95

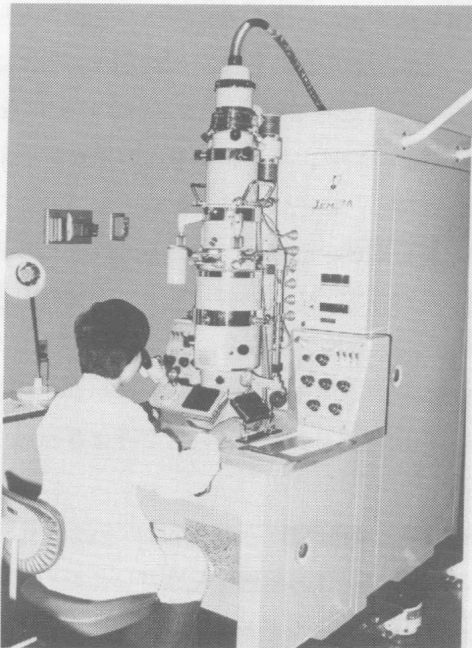
8.4	シアン化水素化合物の生合成	204
8.5	C-P 化合物の生合成	208
9	シキミ酸経路の生合成	215
9.1	シキミ酸経路とは何か	216
9.2	フェニルプロパノイドの生合成	218
9.3	フラボノイドの生合成	220
9.4	キノン類の生合成	224
9.5	<i>m</i> -C ₇ N 抗生物質の生合成	225

参考図書

索 引

4	配糖体の生合成	101
4.1	生物における糖代謝の重要性	102
4.2	アミノグルコシド抗生物質	110
5	ペプチド化合物の生合成	121
5.1	生合成から見たペプチド化合物	122
5.2	環状ペプチドの生合成	128
5.3	β -ラクタム抗生物質の生合成	132
5.4	プレオマイシンの生合成	138
5.5	酵素阻害活性をもつペプチド化合物の生合成	141
6	核酸関連化合物の生合成	145
6.1	ヌクレオシド抗生物質	146
6.2	サイトカイニンの生合成	156
6.3	プリンの誘導體	158
7	アルカロイドの生合成	161
7.1	アルカロイドとは何か	162
7.2	オルニチンとリシンを前駆体とするアルカロイドの生合成	164
7.3	チロシンを前駆体とするアルカロイドの生合成	168
7.4	インドールアルカロイドの生合成	177
8	その他の窒素化合物の生合成	185
8.1	この章の窒素化合物には何がふくまれるか	186
8.2	非天然型アミノ酸誘導體の生合成	187
8.3	芳香性をもったその他の窒素化合物	192

緒論



電子顕微鏡。微細な世界には、肉眼で知ることができない多くの現象がある。ことに微生物の存在は、顕微鏡の発明によってはじめて明らかにされたものである。今日では、さらに解像倍率の高い電子顕微鏡が使われており、数10万倍の威力はわれわれに未知の世界を大きく広げてくれた。

1.1 生物における物質代謝

1.1.1 生命のいとなみと生物間の共通性

生命のいとなみとは、わかりやすくいえば生物が生きているということであるが、じっさいにはこれはたいへん多くの複雑な現象から成り立っている。この現象を人びとは従来“生命の神秘”とよんでいたが、今日ではその神秘のベールがどんどんはがされあきらかにされている。

じっさいに地球上に存在している生物は、動物、植物と微生物に3大別されるが、この3者はそれぞれに形態も違えばその生命のいとなみ方もまた大きく異なっている。それにもかかわらず、これらの生命体にはつぎの二つの共通の特性をもっていることをまずあげておかなければならない。すなわち、動物、植物および微生物は、その種属をとわず自分の生活環境からエネルギーを得て生命を維持し、自己の個体を形成する能力をもつことと、種属保存のためにきわめて正確な自己複製の能力をもつことの2点がかつとも重要な生物間の共通した特性である。一般に前者を物質代謝とよび、後者は生殖(増殖)とよんでいる。形態はもちろんのこと、生き様もいちじるしく異なるこの3種類の生物間に共通する特性があり、しかもこれらの特性が相互にかかわりあって一つの生物圏をつくっていることはきわめて重要なことと理解しなければならない。

1.1.2 生命のいとなみと物質代謝

すでに述べたように、すべての生物は生きていくために、自分の生活環境からそれぞれ独自の方法でエネルギーを引き出す能力をもっている。たとえば、動物は植物や他の小動物を餌として摂取することによりエネルギーを得、植物は太陽のエネルギーと二酸化炭素と水を原料とした光合成によりグルコースをつくり、これをエネルギー源として自分の個体を形成したり、種々の物質代謝を行う。これに対し、微生物の場合にはもっと複雑であるが、腐生、寄生、共生など基本的にはやはり生活環境からエネルギー源をあおい

でいる点は変わらない。

このように、生物が外部から得たエネルギーを物質に転換し、自己の生体の形成や生命の維持に必要なほかの物質をつくることを同化作用といい、反対に自己の蓄積した物質を分解してエネルギーを取り出すことを異化作用とよんでいる。一般に、この両者をひっくるめて物質代謝とよんでおり、生命のいとなみのもっとも基本的な反応の一つである。

この物質代謝は、非常に単純化して考えると水と二酸化炭素とアンモニアから複雑な化合物をつくることである。このつくり方は生物の種類によって異なるが、われわれはこれを代謝系とよんでいる。

この代謝系は、じっさいには特定の役割を果たす多くの酵素からなる連鎖反応であるが、タンパク合成系、核酸合成系や脂質合成系などがその代表的な例である。このような生体における物質代謝は、本質的に化学反応である。しかも、この化学反応はきわめて緩和な条件下(通常は37°Cかそれ以下)で速やかに進行し、副産物がなくその収率は100%であることに注意しなければならない。これが酵素反応の特徴であるが、今日約2000種が知られている。酵素は特定の化学反応だけを触媒することのできるタンパク分子である。この酵素の触媒によって進行する物質代謝には、合成と分解の2方向があるが、驚くほど合目的に調節されており、必要とする目的物質をきわめて能率よく生産することができる。じっさいに、実験室で行う反応に比べれば酵素は数千倍、あるいは数万倍の効率をもって複雑な化合物をつくることができるということが、これからの議論でわかるだろう。

1.1.3 一次代謝と二次代謝

生物の物質代謝は、その生命のいとなみのなかでもっとも重要なものであるが、これは大きく分けて自己の個体を形成する一次代謝と個体の形成とは直接関係のないその他の生理活性物質などを生産する二次代謝に分けて考えることができる。

一般に、一次代謝は生物が自己の個体を形づくる生体高分子をつくること

をさすもので、核酸合成系、タンパク合成系、脂質合成系および糖質合成系などがこれに属する。たとえば、ヒトでいえば約100 000種におよぶタンパク質がつくられ、ほぼ同数かそれ以上の核酸がその合成にかかわっている。これに対し、単細胞である大腸菌 *Escherichia coli* でも約3 000種のタンパク

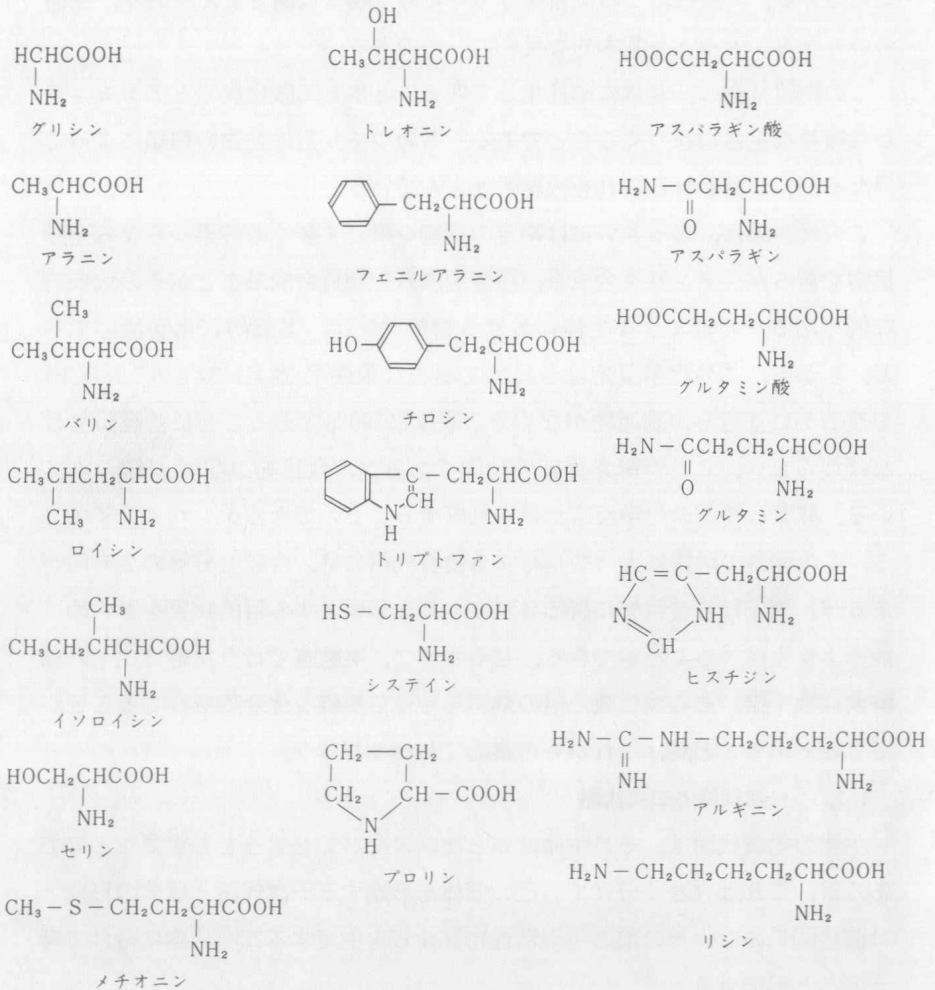


図 1.1 正常タンパク質にふくまれるアミノ酸の構造

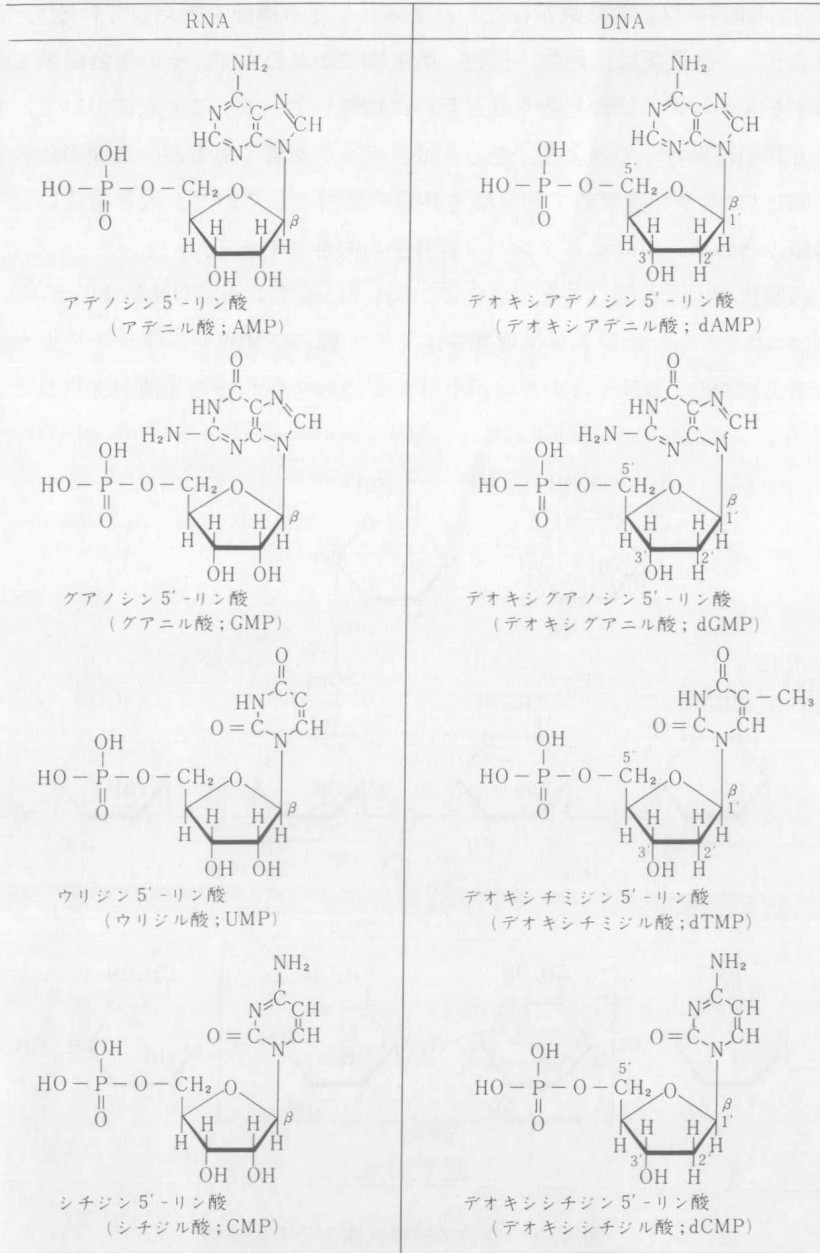


図 1.2 DNA と RNA にふくまれるヌクレオチド

質と1000数種以上の核酸が存在し、生体としての機能を果たしている¹⁾。このように一次代謝は、動物、植物、微生物にかかわらず、その生合成系を調節するメカニズムはおどろくほど互いに類似している。この点について、もっと詳細に検討してみよう。たとえば、タンパク質であるが、3種の生物とも図1.1に示す20種類のアミノ酸を共通の素材としており、大きな違いはその組み合わせと生産するタンパク質分子の大きさである。

核酸についても同じことがいえる。図1.2に示すようにDNAはアデニン、グアニン、チミンとシトシン塩基をふくむ4種のデオキシヌクレオチドからなるのに対し、RNAはチミンがウラシルにおきかわった4種のヌクレオチド

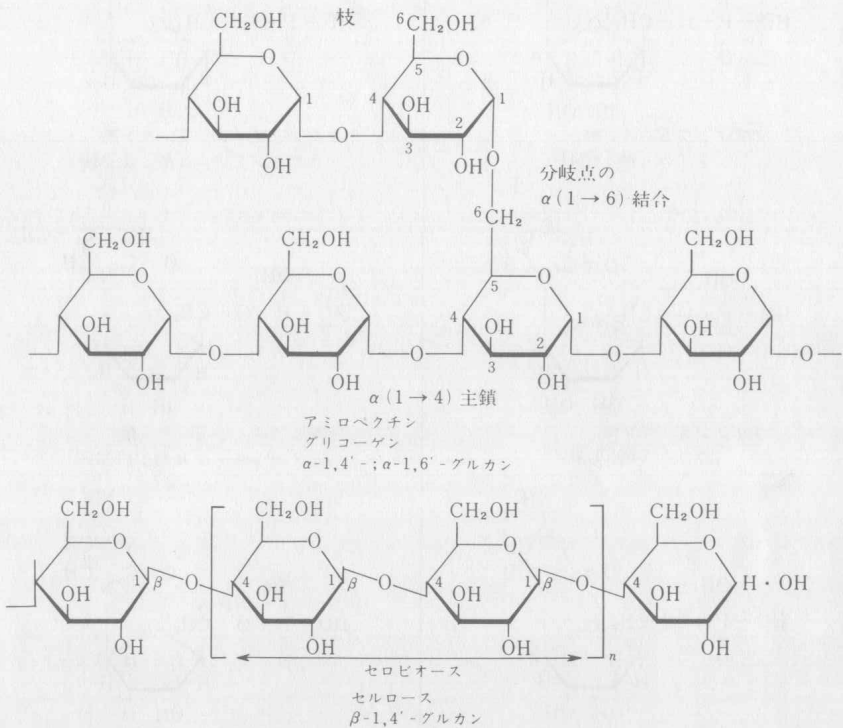


図 1.3 生物の糖質代謝とその生成物

ドからなり、核酸は合計8種の組み合わせに違いがあるにすぎない。しかし、この塩基の組み合わせの違いによる遺伝子およびそれから出される遺伝情報が、上記の3種の生物の違いを支配し、その生命のいとなみ方の違いを支配していることに注意しなければならない。

最後に、動物、植物と微生物の糖質代謝系について述べよう。図1.3に示すように、グリコーゲン、デンプンおよびセルロースがこの3種の生物の生産物であるが、ここでもグルコースを素材とするのが共通点であり、相互の違いは分岐の仕方と分子の大きさであることがわかる。ここでも動物、植物、微生物が類似した糖質代謝系をもっていることが理解できる。

さて、このように述べてきた一次代謝はいわゆる基礎代謝ともいわれるもので、生物にとっては生命の基本であるから、相互に共通性があることは系統発生的見地から考えれば当然といわなければならない。

1.1.4 代謝系の共通性

いままで述べてきた物質代謝の代謝系に共通性があることは、よく考えてみると生物学的に重要な意味をもっている。われわれは、生体でどのようにしてタンパク質を合成するかという疑問を18世紀以来の重要な課題としてもち続けた。どこで、どのようにして正確に自己複製の作業が寸分違わぬ正確さで行われるかという疑問に答えたタンパク合成系の全貌の解明は、*E. coli*をおもな材料として使ったのであるが、哺乳動物や植物でもほぼ共通した系が作動していることが証明されたおかげで、研究の進展はめざましいものがあつた。もっとも正確に言えば、タンパク合成の場であるリボゾームRNAの大きさの違いや酵素系の違いはあるが、ほぼ同じメカニズムでタンパク分子がつけられていることは間違いない²⁾。もしも、大腸菌をモデルとして使わなければ、とうていタンパク合成の機構の解明は思いもよらないことであり、今日のような生化学の発展も期待できなかったであろう。

もう一つ代謝系の共通性をもたらす重要な効力をあげなければならない。ヒトの病気の原因の究明や治療実験にハツカネズミやモルモットなどの実験

動物を使うが、これは代謝系の共通性が前提になっている。たとえば、成人病である糖尿病は、糖質分解酵素インシュリンの分泌障害によるものであるが、現代医学は糖尿病ネズミをつくり出し、これを実験動物として治療実験を行っているのである。

このような一次代謝の共通性に対し、生物はその生命をいとなむ過程でビタミンやホルモンなどのような低分子の生理活性物質を必要とし、みずから生産するか他から供給を求める。これらの二次代謝によって生産される生理活性物質は微量であり、生物によって特異性を示し、一次代謝生産物がおもに個体の形成に参与しているのに対し、特定の生体反応に作用するのが特徴である。たとえば、チアミン（ビタミンB₁）ピロリン酸は図1.4に示すように、補酵素としてピルビン酸からアセチルCoAに変換する酸化反応に作用

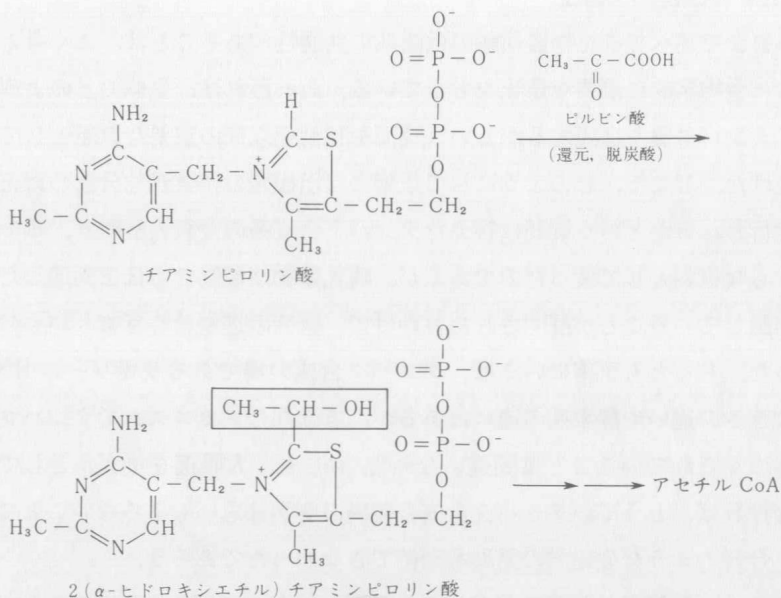


図 1.4 チアミン（ビタミンB₁）ピロリン酸の作用