



PLP 酵素と光触媒の協奏による アミノ酸合成

牛丸理一郎 Richiro USHIMARU

天然酵素の触媒機能を拡張して望みの反応を設計することは、従来の有機合成法における選択性の制約を克服する手段であり、生体触媒研究における中心的な課題である。近年、光を用いて酵素の反応性を拡張する「光生体触媒」が注目されており、一般に制御が困難なラジカル反応を選択的に進行させる新たな方法論として期待されている。本稿では、ピリドキサル 5'-リン酸 (PLP) 依存性酵素と光酸化還元触媒を組み合わせた手法に焦点を当て、多様な非天然型アミノ酸の合成を可能にした最近の研究例を紹介する。

PLP 酵素の反応多様性

ピリドキサル 5'-リン酸 (PLP) 依存性酵素は、脱炭酸、エピメリ化、 β 位置換反応などアミノ酸代謝において中心的な役割を担い、一次代謝から天然物生合成まで幅広く関与する¹⁾。多くの反応は、基質と PLP 由来の Schiff 塩基 (外部アルジミン) の α 位脱プロトン化によって生じるキノノイド中間体を經由して進行する (図 1)。また、基質の β 位にヒドロキシル基 (セリン型) やカルボキシル基 (アスパラギン酸型) が存在する場合には、それぞれ脱離反応を経て α, β -不飽和中間体を生じる。最近、Y. Yang らは、人工光触媒を組み合わせることで、PLP 酵素に特徴的なこれらの中間体の反応性を巧みに活用し、新規アミノ酸誘導体の合成法を開発することに成功した。これらの研究では、酵素触媒の強みである指向性進化法などを通じた迅速な酵素工学的改変により、高い立体選択性の発現が報告されている。

β -ヒドロキシアミノ酸の修飾反応

従来の有機合成においてアミノ酸炭素骨格を修飾するためには保護基の導入が必要であり、立体化学を精

うしまる・りいちろう

九州大学高等研究院 准教授

〔経歴〕2019年テキサス大学オースティン校化学科博士課程修了, Ph.D.。20年東京大学大学院薬学系研究科助教, 25年より現職。〔専門〕天然物化学, 生物有機化学。

E-mail: ushimaru.richiro.209@m.kyushu-u.ac.jp

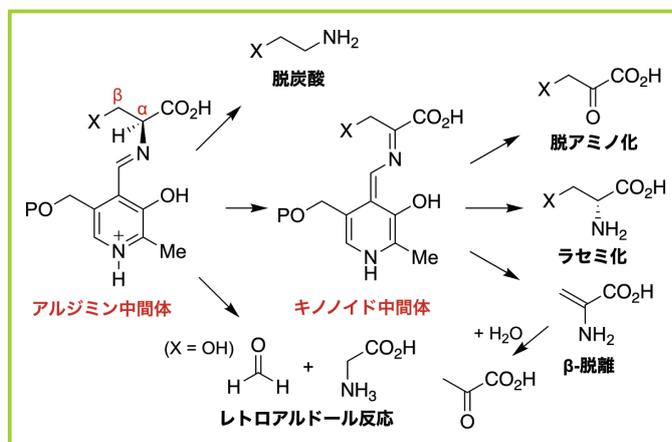
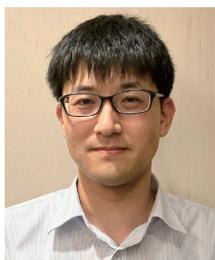


図 1 PLP 酵素の反応多様性

密に制御することも困難であった。Yang らは緑膿菌由来トリプトファン合成酵素変異体 *L-PfPLP^β* とローダミン (RhB) を組み合わせた光触媒系において、有機トリフルオロボレート塩とセリン誘導体を用いることで保護基を一切必要とせずに、直接的かつ高い立体選択性を伴うアミノ酸 β 位官能基化進行することを報告した (図 2)²⁾。本反応ではまず、セリン誘導体と PLP からなるキノノイド中間体から脱水が進行し α, β -不飽和中間体が生じる。一方で、RhB 光触媒によって有機トリフルオロボレート塩が 1 電子酸化されることでラジカル種を与える。このラジカル種は PLP と共役した α, β -不飽和中間体に対し、立体選択的にラジカル付加することで $C\beta-C\gamma$ 結合が構築される。生じるラジカル中間体はローダミン光触媒に還元され、立体選択的にプロトン化が進行したのち、PLP から解離することで β 位置換アミノ酸が生成する。

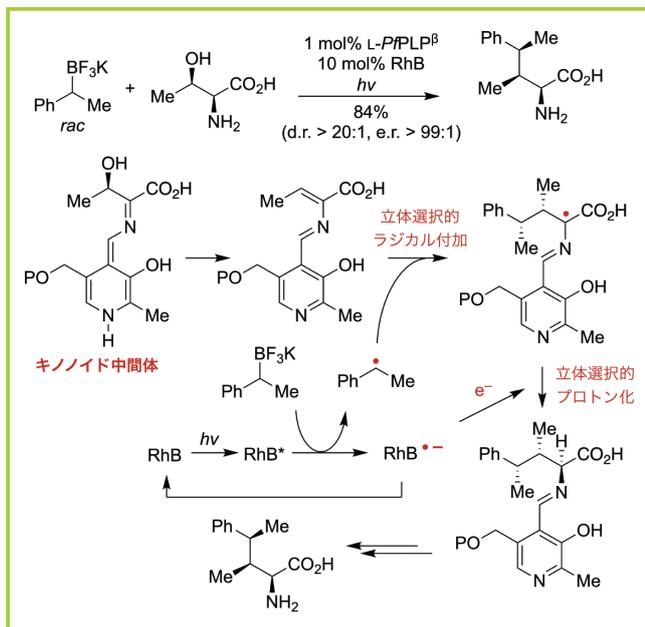


図2 トリプトファン合成酵素変異体とRhB光触媒を用いたC-C結合形成反応

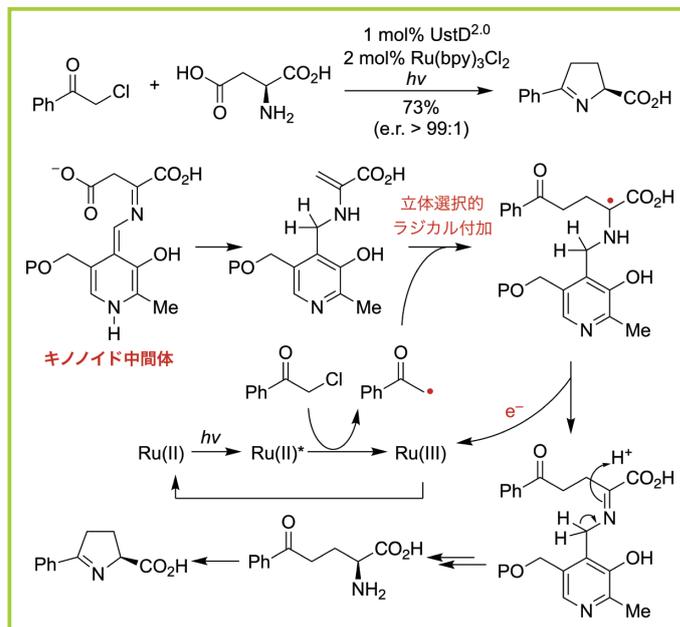


図3 UstD変異体とRu光触媒を用いたC-C結合形成反応

アスパラギン酸誘導体の修飾反応

さらには糸状菌由来のピリドキサル 5'-リン酸 (PLP) 依存性酵素 UstD の変異体 (UstD2.0) とルテニウム光触媒 ($\text{Ru}(\text{bpy})_3$) を組み合わせることにより、 α -ハロケトン を反応剤として用いたアスパラギン酸誘導体の脱炭酸を伴う γ 位での C-C 結合形成が進行し、アザ環状非天然アミノ酸が生成することも報告されている (図3)³⁾。この反応では、まずアスパラギン酸誘導体と PLP との反応によりキノノイド中間体が形成され、脱炭酸と互変異性化を経てエナミン中間体が生じる。天然の UstD 反応では、このエナミン中間体がアルデヒド基質と反応して γ -ヒドロキシアミノ酸骨格を与える。一方、本反応系では、光触媒によって α -クロロケトンが一電子還元を受けて生成するラジカル種がエナミン中間体に付加し、アミノ酸の γ 位が修飾される。続いて生成したラジカルが酸化され、5-ケトアミノ酸中間体が環化することで、アザ環状非天然アミノ酸が形成される。さらに、イミン還元酵素を組み合わせた多酵素カスケード系を構築することで、立体化学的に精密に制御された非天然型プロリン誘導体の合成にも成功している。最近では、この PLP 光触媒系を改良し、第三成分として α, β -不飽和基質を導入

することで、立体化学を高精度に制御しつつ三成分ラジカル連結反応を実現し、より複雑かつ多置換型の非天然アミノ酸の合成も達成されている⁴⁾。

おわりに

酵素反応と光触媒反応を協奏的に融合させるアプローチは、ラジカル反応を精密に制御しつつ高い立体選択性で新規骨格を構築できる点で極めて意義深い。本稿で紹介した反応例以外にも、アミノ酸 α 位における酸化的カップリング反応⁵⁾などが報告されており、いずれの例においても、保護基を用いず、かつ多数の立体化学の精密制御を実現しており、従来のアミノ酸合成法を凌駕する明確な利点を有する。協奏的光生体触媒系は、これまで酵素化学のみでは到達できなかった領域に踏み込んでおり、今後の合成化学における革新的な展開が期待される。

- 1) P. Daniel-Ivad, K. S. Ryan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2024**, *81*, 102472.
- 2) L. Cheng, D. Li, B. K. Mai, Z. Bo, L. Cheng, P. Liu, Y. Yang, *Science* **2023**, *381*, 444.
- 3) C. Zhang, J. Zhou, B. K. Mai, Z. Qin, J. Finnigan, S. Gittings, P. Liu, Y. Yang *Nat. Chem.* **2026**, *18*, 101.
- 4) C. Zhang, J. Zhou, P.-P. Xie, S. M. Rivera, T. M. Alturaifi, J. Finnigan, S. Charnock, P. Liu, Y. Yang, *Science* **2025**, *389*, eadx2935.
- 5) T.-C. Wang, B. K. Mai, Z. Zhang, Z. Bo, J. Li, P. Liu, Y. Yang, *Nature* **2024**, *629*, 98.