

二次代謝とテルペノイド

Secondary metabolism and terpenoids

井上和美, 丁宗鐵*, 岩崎鋼*, 荒井貞夫**, 山下順三, 會川義寛

Kadumi INOUE, Jong-Chol Cyong*, Koh IWASAKI*, Sadao ARAI**, Junzo YAMASHITA, Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学ライフサイエンス, 東京大学医学部生体防御機能学*, 東京医科大学**)

1. はじめに

生物の代謝には生物個体を形成するための一次代謝 primary metabolism と, それ以外の生理活性物質を生成するための二次代謝 secondary metabolism とがある. 一次代謝は主に, 糖や炭水化物, アミノ酸や蛋白質, 脂質, 核酸に参与する.

二次代謝に参与する生理活性物質には, 脂溶性のテルペノイド terpenoids と, 窒素を含み塩を形成するアルカロイド alkaloids などがある. このうちテルペノイドはその類縁物質としてステロイド steroids やカロテノイド carotenoids を含み, 極めて広範囲の生理活性物質を構成している. また, 植物の精油成分や樹脂成分の多くもテルペノイドである.

本稿では, このテルペノイドの生合成とその種類について解説する.

2. terpenoid の生合成

生体中の生理活性物質を合成するための炭素源は主にアセチル補酵素 A (AcSCoA) である. この AcSCoA は本質的には2個の炭素から成る酢酸 AcOH であり, この酢酸が補酵素 A とチオエステル結合して活性化したものである. この炭素源 AcSCoA から各種テルペノイドの基本材料であるイソペンテノール isopentenol またはその活性化体である IPP (isopentenyl pyrophosphate) を作るようになるが, その生合成経路をまづ述べる.

(1) Acetyl CoA から活性化 isoprene 単位へ
イソペンテノールまたはその活性化体であ

る IPP は炭素原子5個から成る化合物である.

これを作るためにはアセチル CoA が3分子必要である.

いま, 炭素数 n の有機物を, 炭素 C とその酸化数 z のみを抽出して C_n^z と表わせば, 酢酸 (アセチル CoA) は C_2^0 と表わされる. イソペンテノールは C_5^{-8} となる (Fig. 1).

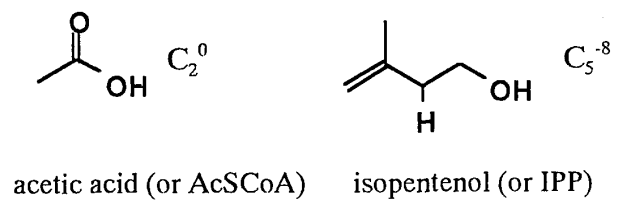
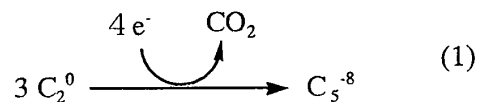


Fig. 1 Abbreviated notation for organic compounds using carbon number and its oxidation number

したがって C_2^0 から C_5^{-8} の過程においては,



の反応が必要である. すなわち C_2^0 (アセチル CoA) 3個で C (炭素原子) を6個用意し, 余った1個の炭素は CO_2 として脱炭酸放出し, 電子4個は NADPH 2分子で補なうことになる. この実際のメカニズムを Fig. 2 に示す.

まづ2個のアセチル CoA が縮合する ($2 C_2^0 \rightarrow C_5^{-8}$). すると β -ジケトン構造が生成する. この β -ケトンのカルボニル炭素は正に分極している. そこを3分子目のアセチル CoA の α -炭素からプロトンが取れたエノラート陰イオンが求核剤として攻撃し, 新たな炭素-炭素結合を作る. その結果 β -カルボニルは水酸基-

OH となる ($C_4^0 + C_2^0 \rightarrow C_6^0$). ついで補酵素 HSCoA が外れるがその過程では炭素数・酸化数いづれも変化がない. ここで残りのもうひとつの補酵素を取って OH とすると同時に, そこで生じたカルボキシル基のカルボニル酸素を電子 e^- 4 個 (NADPH 2 分子) で還元して水として取り, メバロン酸 mevalonic acid を得る ($C_6^0 + 4e^- \rightarrow C_6^{-4}$). そしてこのメバロン酸の 6 位の水酸基を燐酸化し, 残ったカルボキシル基が脱炭酸して ($C_6^{-4} \rightarrow C_5^{-8} + CO_2$) 脱水すればイソペンテノール isopentenol C_5^{-8} が得られる. これをさらに脱水して水酸基を取ればイソプレン isoprene C_5^{-8} となる. すなわちテルペノイドの仮想単位である. イソペンテノールの活性化体 IPP を活性イソプレン単位という.

(2) isoprene 単位から terpenoid へ

テルペノイドはイソプレンの 1 位の炭素 (頭 head) と 4 位の炭素 (尾 tail) が結合した骨格を有する. この骨格は (5 量体までは) イソペンテノール isopentenol C_5^{-8} の燐酸化活性化体 IPP が head to tail で次々に縮重合反応で形成する. 縮重合により 2 量体になったものおよびその誘導体をモノテルペノイド mono-terpenoid C_{10}^{-16} という. 同様に, 3 量体をセスキテルペノイド sesqui-terpenoid C_{15}^{-24} , 4 量体をジテルペノイド di-terpenoid C_{20}^{-32} という. モノテルペノイドとセスキテルペノイドは主に植物精油 essential oil の成分である. ジテルペノイドは主に樹脂 resin として見いだされる.

これらの縮重合過程は酸化還元過程を含まず, 炭素数および酸化数は縮重合により単に和を取り, 1 量体から 5 量体までその原型は一般に C_{5n}^{-8n} と表わされる. また多量体 poly-terpenoid C_{5k}^{-8k} はゴムとなる. これらを総称してテルペノイド terpenoids という.

これらの terpenoid は Fig. 3 に示す様に, 一般的には炭素共有結合鎖 4 つごとに 2 重結合

があり, その 2 重結合を有する炭素にメチル基がひとつ結合する形式の繰り返し構造になっている. すなわち Fig. 4 の炭素番号で言えば, C (4k-2)と C (4k-1)との間に 2 重結合があり, C (4k-1)の炭素にメチル基が飛び出すようにして結合している.

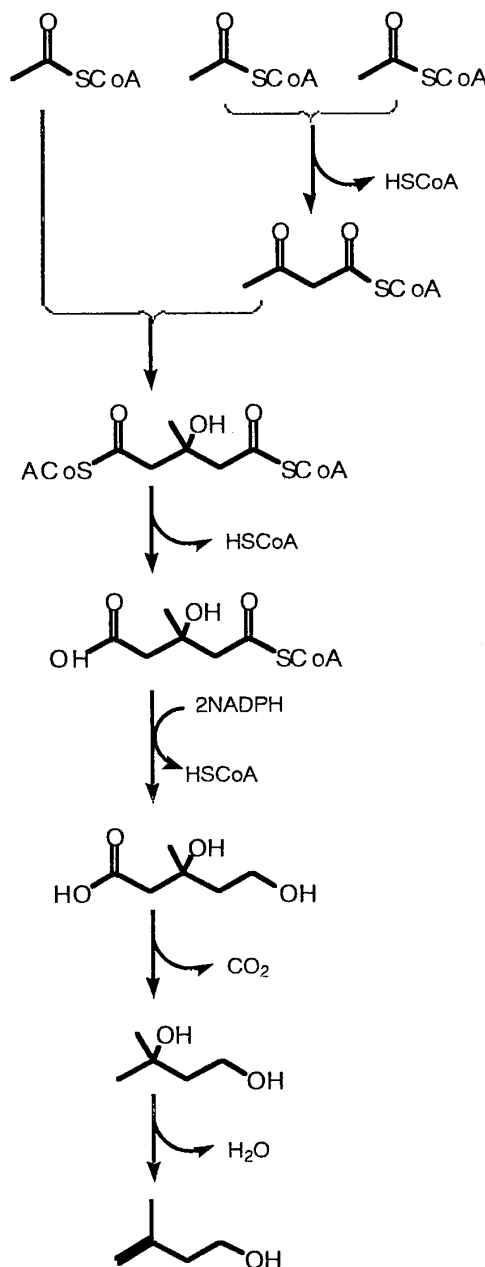


Fig. 2 Biosynthesis of activated isoprene unit (IPP) from three molecules of acetyl CoA.

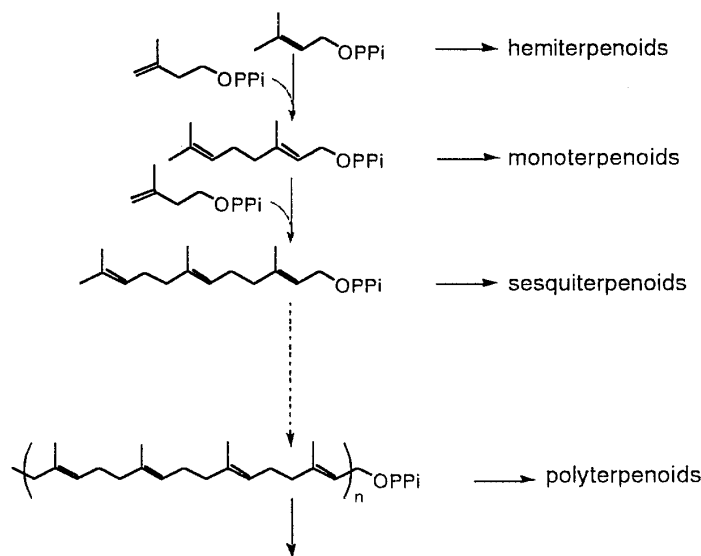


Fig. 3 Biosynthesis of terpenoids from IPP.

3. 各種テルペノイド

(1) 精油と mono-および sesqui-terpenoid

mono-terpenoid と sesqui-terpenoid は一般に植物の精油 essential oil 成分に多く見いだされる。

isopentenol C₅⁸ が2つ縮重合したばかりの mono-terpenoid は geraniol C₁₀¹⁶ である (Fig. 5)。これはゼラニウム油の主成分である。geraniol の2重結合は T (trans)位を有するが、これが C (cis)位になった幾何異性体を nerol C₁₀¹⁶ という。ネロリ油の主成分である。

この nerol を C1 と C6 (Fig. 4a) とで環化すればエノール型 menthone, そしてこれが互変異性すれば menthone C₁₀¹⁶ となる。menthone を2電子で還元したものが menthol C₁₀¹⁸ である。薄荷 peppermint 油の主成分である。

nerol の2つの2重結合に水を附加して, C1 と C6 とで脱水して環化すれば, terpin C₁₀¹⁶ となる。この terpin のふたつの水酸基が脱水してエーテル環化したものが cineol C₁₀¹⁶ である。艾の精油成分である。terpin の cyclohexane 環の C3 に附いている水酸基とその隣の水素とで脱水して二重結合を作り, ついで C7 に結合している水酸基が cyclohexene 環の C4 の水素と

ともにはずれて脱水して環化したものが pinene C₁₀¹⁶ である。これはテレピン油の主成分である。さらに cyclohexene 環の二重結合に逆 Markovnikov 的に水が附加し Wagner-Meerwein 転位すれば, borneol C₁₀¹⁶ となる。縮砂仁の成分である。この水酸基を2電子酸化してカルボニル基にしたものが camphor 樟腦 C₁₀¹⁴ である。

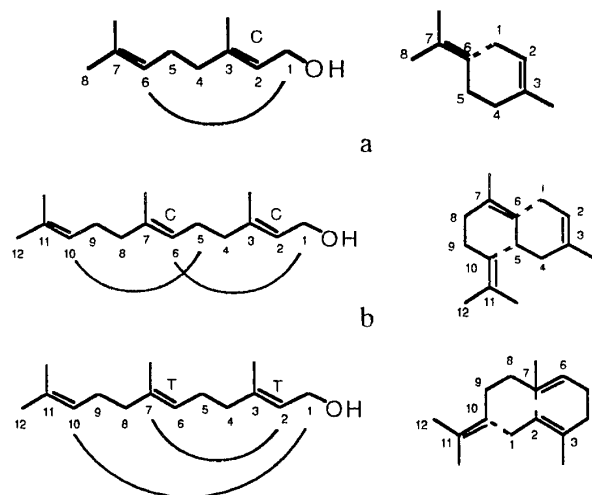


Fig. 4 Nemebering for carbon atoms on the molecular chain of terpenoids

次に, isopentenol C_5^8 が 3 つ縮重合した sesqui-terpenoid は farnesol C_{15}^{24} である. これは菩提樹花油の主成分である. これが環化するには 2 通りの方法がある (Fig. 6).

ひとつは C2-C3 と C6-C7 の 2 つの 2 重結合がともに CC (cis-cis) 配置になっている場合である. ここで C1 と C6 (Fig. 4b) の水酸基と水素とが脱水して環化したものが bisabolene C_{15}^{24} であり, ミルラ油の成分である. この二重結合の位置が環に移動したものが zingiberene C_{15}^{24} であり, これは生姜油の成分である. さらに C5 と C10 (Fig. 4b) が結合して環化したものが cadinene C_{15}^{24} である. これを 6 電子酸化してナフタレン環にしたものが cadalene C_{15}^{18} である. これらは天然に広く存在する.

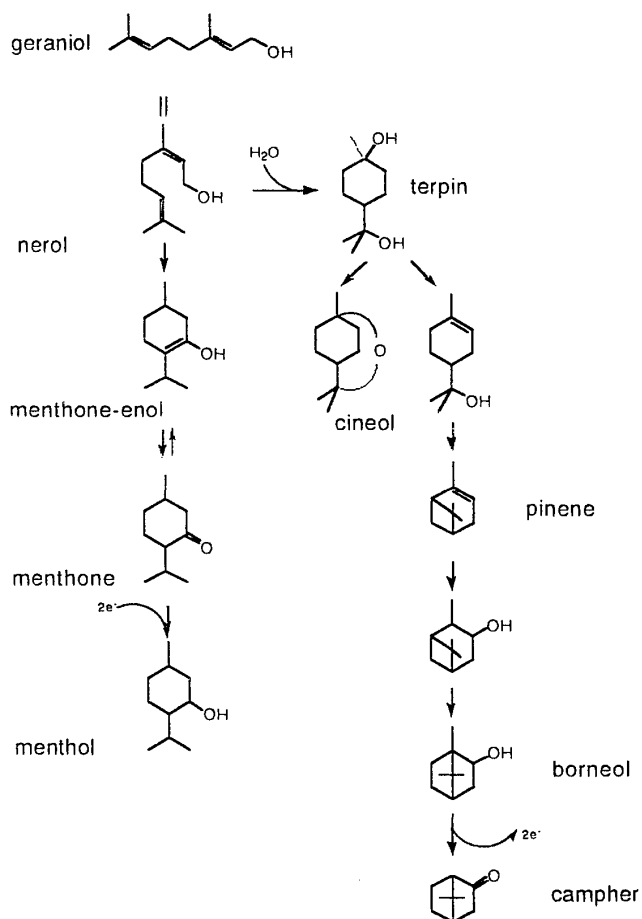


Fig. 5 Biosynthesis of mono-terpenoids from geraniol

もうひとつの環化は, 2 重結合が TT (trans-trans) 配置になったもので, C2 と C7, および C1 と C10 (Fig. 4b) の炭素がそれぞれ環化して selinene C_{15}^{24} となる. これはセロリ種子油の成分である. この C11 と C12 とに水が附加すると eudesmol C_{15}^{24} となる. ユーカリ油成分である. また, selinene を 6 電子酸化して水酸基およびカルボニル基をそれぞれ C1 と C4 とに導入し, さらに 6 電子酸化して C12 炭素をカルボキシル基にすれば, これがサントニン酸 santonic acid C_{15}^{12} である. この C1 の水酸基と C12 のカルボキシル基が γ -ラクトン環化したものが santonin で各種蓬などの駆虫成分である.

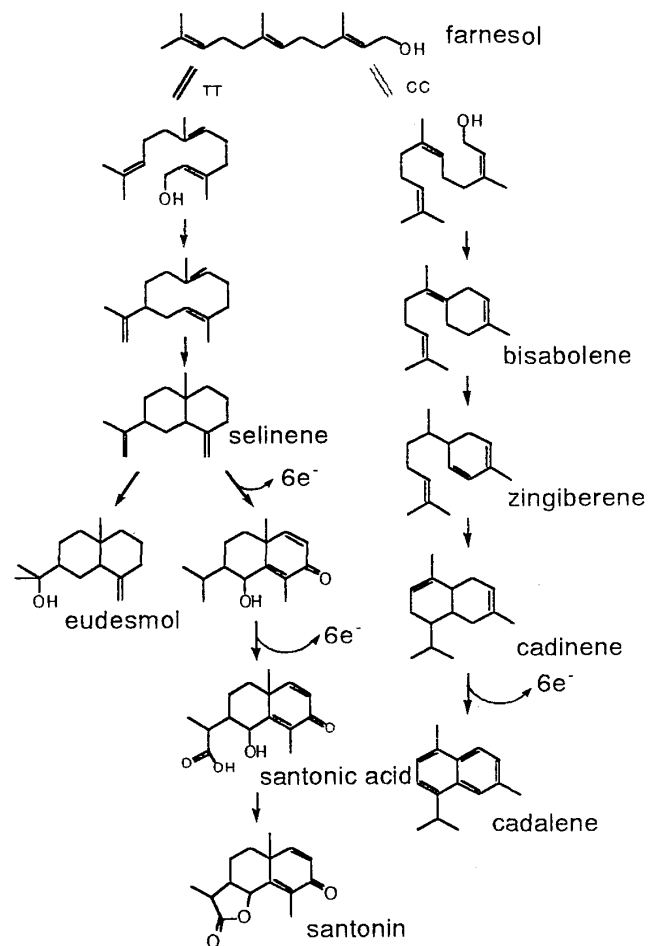


Fig. 6 Biosynthesis of sesqui-terpenoids from farnesol.

(2) 樹脂と di-terpenoid

di-terpenoid は4分子の isopentenol が縮重合した化合物である (Fig. 7). その多くは針葉樹から分泌される固体の精油成分の樹脂である. 樹脂は主に isopentenol が縮重合したばかりの geranylgeraniol C_{20}^{32} が全て T 位で配置して環化した構造を有する.

まづ geranylgeraniol が脱水して OH 基がはずれる. ここで C15 から C10 へ, C11 から C6 へ, C7 から C7' へ π 電子が移動し環化し, C3-C3' 間の2重結合に水が附加すると双環性の manool となる. これは樹脂の3環性化合物合成の中間体である. manool にさらに水が附加

し C3 に結合するメチル基が C2 へアリル転位する. ここで生じた C2-C3 間の2重結合の C3 の π 電子が C7' を攻撃し, C3 と C7' で閉環する. これの脱水によって C3-C4, C2-C8 間に2重結合を有する retene 型の構造となる. これを6電子酸化し2重結合を移行させると abietic acid となる. Abietic acid はマツ科植物の樹脂由来の樹脂酸の主成分である. また, この retene 型化合物を2電子酸化し, cyclohexadiene 部を芳香化する. これの置換反応で, C4 に水酸基が結合すると ferruginol C_{30}^{28} となる. この ferruginol が2電子酸化すると檜の成分 hinokiol C_{30}^{26} に, 4電子酸化すると杉の成分 sugiol C_{30}^{24}

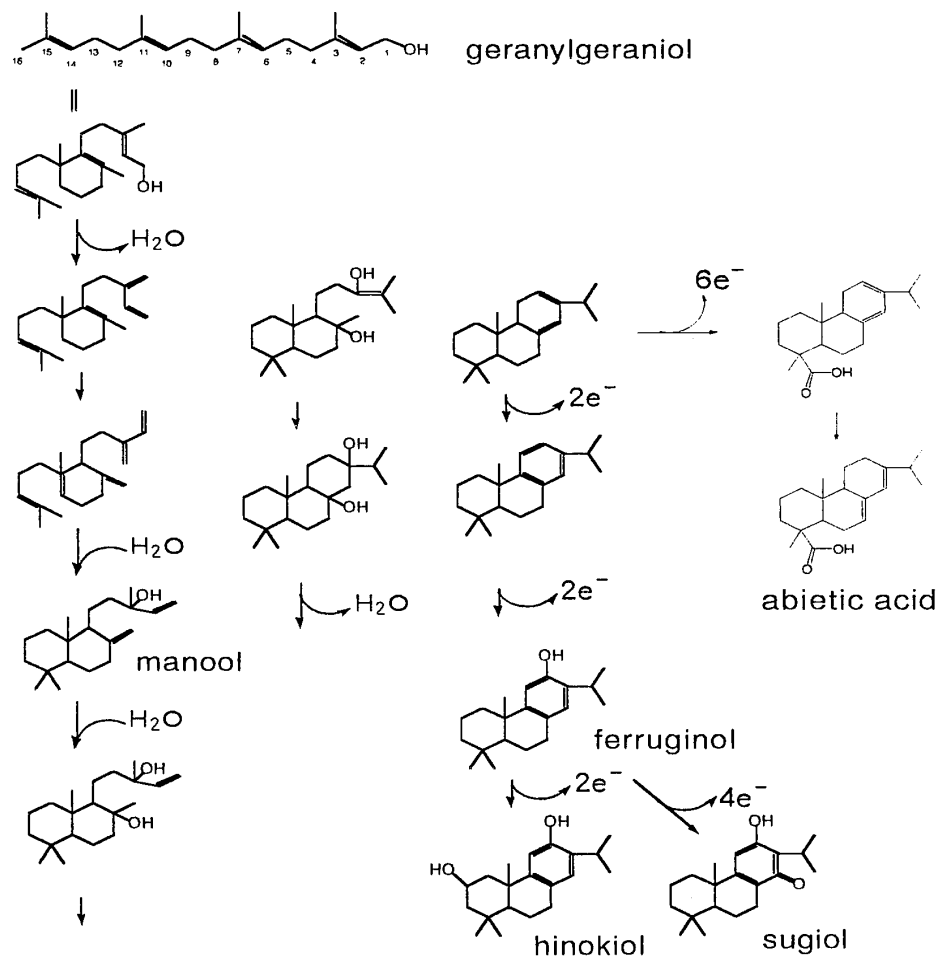


Fig. 7 Biosynthesis of di-terpenoids from geranylgeraniol

になる。

geranylgeraniol の C (4k-1)の4つの二重結合のうち、 $k = 2, 3, 4$ の3つの二重結合をそれぞれ2電子還元して得たアルコールが phytol C_{20}^{38} である。これはクロロフィルの側鎖や、脂溶性ビタミン vitamin K_1 の側鎖を構成する。

4. おわりに

6 イソプレン単位や8 イソプレン単位からなる化合物は、単量体のイソプレノールが縮重合して生成するテルペノイドではなく、それぞれセスキテルペノイドまたはジテルペノイドが tail to tail で結合して生成したイソプレノイドである。したがってその原型は、テルペノイド原型の一般式 C_{5n}^{8n} で表わすことはできない。また、分子鎖はテルペノイドの様な全体としての方向性を持たず、分子鎖中央に対称面を持つ構造になっている。

6 イソプレン単位のイソプレノイドには、いわゆるトリテルペノイドとステロイドとがある。配糖体となってサポニンを作り、生薬の有効成分となったり、ホルモン分子として機能したりする。8 イソプレン単位から作られるものにはカロテノイドがある。これについてはまた稿を改めて述べたい。