

2'水酸基保護基に TBDMS 基を用いた緊縮応答分子 ppGpp の化学合成法の開発

(東工大生命理工¹・国立研究開発法人科学技術振興機構、さがけ²) ○赤井恒¹・杉山大樹・大野健太郎・友利貴人¹・正木慶昭^{1,2}・清尾康志¹

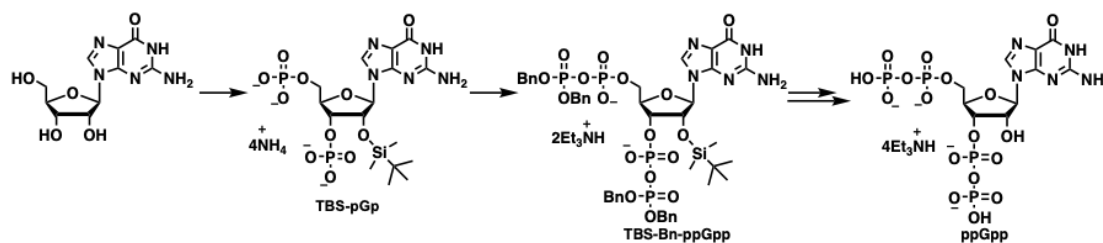
Chemical synthesis of the stringent response molecule ppGpp using TBDMS group as the 2' hydroxy protecting group (¹ *Department of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology* ² *JST, PRESTO*) ○¹Ko Akai, Daiki Sugiyama, Kentaro Ohno, ¹Takahito Tomori, ^{1,2}Yoshiaki Masaki, ¹Kohji Seio

ppGpp is biosynthesized from GDP and ATP in bacteria under stress environment such as starvation. It has a function of inhibiting gene transcription, translation, and replication like a stringent response. The number of chemical synthesis examples is limited because of ppGpp's 3' pyrophosphate is unstable to nucleophilic attack by the adjacent 2' hydroxyl group. In order to avoid complicated purification to remove high polarity side products, we developed an efficient ppGpp synthesis method that the hydroxyl group at the 2' position of the sugar portion is protected with a TBDMS group, and phosphorylation using phosphoramidite reagent is used as a method for introducing pyrophosphate. We synthesized an intermediate TBS-Bn-ppGpp, and studied the deprotection to ppGpp.

Keywords : ppGpp, stringent response, phosphoramidite, TBS-pGp, TBS-Bn-ppGpp

ppGpp はバクテリアにおいて飢餓状態等のストレス環境下で GDP 及び ATP から生合成され、緊縮応答のように遺伝子の転写、翻訳、複製の阻害する働きを持つ。ppGpp は糖部 3'位ピロリン酸が隣接する 2'位水酸基による求核攻撃を受け易く不安定である。それ故化学合成例は 4 例と少なく、いずれの合成例においてイオン交換クロマトグラフィー精製が不可避である等の課題を抱えている。そこで高極性な副生成物を除く為の煩雑な精製を回避するべく、糖部 2'位水酸基を TBDMS 基で保護し、ピロリン酸化としてホスホロアミダイト試薬を用いたホスフィチル化を用いて効率的かつ安定的な ppGpp 合成法の開発を行うものである。

原料にグアノシンを用いて、合成中間体である TBS—pGp をカラムクロマトグラフィー 1 回及び再沈殿精製 4 回を用いて 7 工程、総収率 36% で合成に成功した。現在 TBS—pGp をホスフィチル化させて得られた ppGpp 誘導体 TBS—Bn-ppGpp に対して、Pd/C 触媒を用いた水素添加による脱保護を行い ppGpp 合成を検討した。



1) Synthesis example of using ion exchange chromatography purification has been reported. Simoncsits. A. Tomasz. *J. Biochim. Biophys. Acta.* **1974**, 340, 509–515.