合成基質群の酵素変換によるサフラマイシン類側鎖の構造多様化

(東大院理) ○原口 尚人・谷藤 涼・大栗 博毅

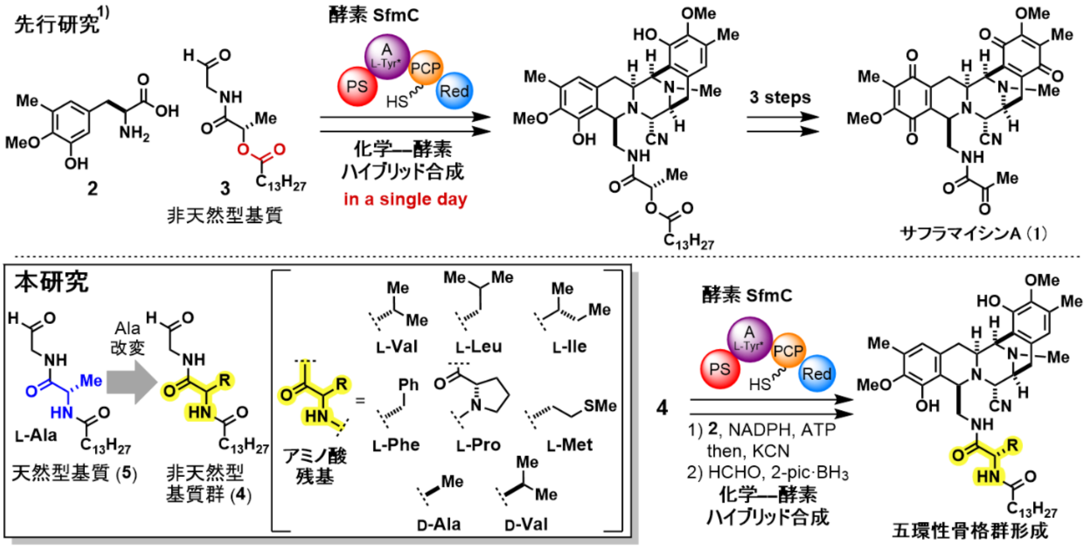
Structural Diversification of Side Chains of Saframycins by Enzymatic Conversion of Synthetic Substrates

(*Graduate school of Science, The University of Tokyo*) ○ Naoto Haraguchi, Ryo Tanifuji, Hiroki Oguri

To expand the substrate scope for SfmC, a module of saframycin A biosynthetic enzyme, we investigated the correlation between the structure of synthetic substrates with modified amino acid component and the efficiency of the enzymatic conversions. Our chemo-enzymatic synthetic studies allowed to generate novel analogs with variation at the C1 side chain.

Keywords: tetrahydroisoquinoline alkaloids; chemo-enzymatic synthesis; unnatural type scaffold; enzymatic conversion, expansion of substrate tolerance

サフラマイシン A (**1**) に代表されるテトラヒドロイソキノリンアルカロイド群は強力な抗腫瘍活性を発現する。これらのアルカロイド群は、2 分子のチロシン誘導体 (**2**) から成る 5 環性母骨格を共有し、1 位にジペプチド側鎖が連結した構造を持つ。当研究室では生合成酵素 SfmC を活用し、**2** と非天然型基質 **3** から **1** の化学ー酵素ハイブリッド迅速全合成を達成している [1]。本研究では、SfmC の基質適用範囲拡大を目指し、天然型基質 **5** の L-Ala 残基部位を改変し、種々のアミノ酸を導入した非天然型基質群 **4** を設計・合成し、酵素変換を検討した。SfmC は広範な基質アナログ群を許容し、中でも L-Met や L-Ile を導入した基質アナログを効率よく変換した。一方、側鎖の立体化学が逆の D-Ala を導入しすると酵素変換はほとんど進行しなかった。アミノ酸側鎖の違いや L-Pro を導入した基質アナログについて得られた知見を報告する。



1) Tanifuji, R.; Koketsu, K.; Takakura, M.; Asano, R.; Minami, A.; Oikawa, H.; Oguri, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10705−10709.

© The Chemical Society of Japan