

生命と化学

2021 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

谷藤 涼

東京大学 大学院理学系研究科
助教

化学-酵素ハイブリッド合成中分子群による転写制御

§ 1. 研究成果の概要

設定していた初年度の目標は概ね達成し、一部成果は論文化を行い公表した。

天然物骨格の化学—酵素合成に関して、生合成酵素の発現を最適化しつつ、8 種の基質アナログを合成し、酵素変換を検討した。当初予想していた以上の基質許容能を示し、天然物では L-アラニン残基である部位に、L-ロイシンや L-メチオニン、さらには L-プロリン等の導入に成功した。LC システムを用いて吸光度の面積比から相対的な酵素変換効率を算出し、基質アナログ構造との相関を検討した。結果として、ペプチド主鎖から 1 炭素挟んでいる場合 (L-ロイシン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン) に比較的良好な変換率となることが判明した。L-バリンや L-イソロイシンでは五環性骨格の生成は確認されるものの、変換率が低下する。また、構造が大きく異なる L-プロリンや、立体化学の異なる D-アラニン、D-バリンを導入した基質アナログすらも酵素に受容され、対応する五環性骨格が得られた。反応スケールに課題は残るものの、L-メチオニンを導入した基質については、1 度の反応で 2 mg 以上の五環性骨格の化学—酵素ハイブリッド合成も達成した。本成果は *Tetrahedron Chem* 誌の創刊号へ詳報として公表した (*Tetrahedron Chem* 2022, 1, 100010)。類縁酵素群の発現量増大に向け、発現プラスミドの再調製による精製用タグの改変も実施した。しかし、現状発現量の改善には至っておらず、タグの導入位置についてさらなる検討を進めている。

また、購入可能な天然物から半合成したマクロ環含有中分子群について、マクロ環構造の多様化も実施した。マクロ環上の共役ジエンに対する [4+2] 付加環化反応が室温中で速やかに進行することを確認した。本反応を活用し、今後の研究に際して標識タグや銅触媒を用いる修飾の足場としての活用を見込んでプロパルギル基を導入した。また、環縮小反応の開発も研究計画から前倒しての開発に成功し、変換率を 50%程度にまで引き上げている。これらの結果を追加しながら、PCT 出願も行なった。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Chemo-enzymatic total syntheses of bis-tetrahydroisoquinoline alkaloids and systematic exploration of the substrate scope of SfmC”, *Tetrahedron Chem*, vol. 1, 100010, 2022