

28R-am03

Diels-Alder 反応による Sch210972 炭素骨格構築機構の証明

○佐藤 道大¹, 八木下 史敏², 三野 孝², 内山 奈穂子³, 合田 幸広³, 野口 博司¹, Kendall HOUK⁴, Yi TANG⁴, 渡辺 賢二¹ (¹静岡県大薬, ²千葉大院工, ³国立衛研, ⁴カリフォルニア大ロサンゼルス校)

【目的】 Sch210972 (**1**) は、糸状菌 *Chaetomium globosum* より単離されたケモカイン受容体阻害活性を有する化合物である (右図)。化合物 **1** のデカリン骨格は、直鎖のポリケタイド鎖の分子内 Diels-Alder 反応により生成すると考えられ、骨格構造にはアミノ酸として γ -hydroxymethyl-L-glutamic acid が含まれる。

我々はデカリン骨格形成機構を含む **1** の生合成機構の解明を目的とし研究に着手した。【結果・考察】化合物 **1** の炭素骨格を生合成すると予測された遺伝子をコードする *cghG* の破壊株抽出物を LC-MS で分析したところ、**1** の生産が消失したことから、本遺伝子を **1** の生合成遺伝子と同定した。また、本遺伝子近傍に存在する遺伝子群の破壊株を作製し、抽出物の解析を行ったところ、*cghA* 破壊株において **1** と同一の分子量かつ UV スペクトルを有する化合物の生産が確認された。X 線結晶構造解析および NMR スペクトル解析の結果、本化合物は **1** と比較してデカリン骨格の C2 および C5 の立体化学が異なるジアステレオマー **2** であることが明らかとなった。CghA は機能不明のタンパク質として分類されるが、chaetoglobosin A、cytochalasin E、equisetin といった Diels-Alder 反応の関与が指摘されている天然物の遺伝子クラスター内にも CghA と相同性を示す酵素がそれぞれコードされている。今回得られた実験事実は、CghA が *endo* 選択的 Diels-Alder 反応を触媒する酵素であることを強く示唆したものと言える。

